



Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Медичний інститут



5067 Методичні рекомендації
з курсу «Сучасні європейські тенденції
в галузі біомедичної вищої освіти: біонаноматеріали»
для студентів, аспірантів та інших здобувачів вищої освіти
всіх спеціальностей
денної форми навчання

Розділ «Методи модифікації металевих поверхонь»



Суми
Сумський державний університет
2021



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Erasmus+
Jean Monnet Modules

Методичні рекомендації з курсу «Сучасні європейські тенденції в галузі біомедичної вищої освіти: біонаноматеріали». Розділ «Методи модифікації металевих поверхонь» / укладач О. М. Олешко. – Суми : Сумський державний університет, 2021. – 67 с.

Кафедра громадського здоров'я МІ СумДУ



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Erasmus+
Jean Monnet Modules

ЗМІСТ

	С.
1 Методи модифікації металевих поверхонь.....	4
1.1 Методи сухого осадження.....	4
1.2 Методи електролітної модифікації.....	6
2 Наукові принципи плазмової електрооксидзації.....	10
2.1 Механізм виникнення мікророзрядів.....	10
2.2 Вивільнення газу.....	11
2.3 Катодні розряди.....	14
2.4 Явище гальванолюмінесценції.....	15
2.5 Температура плазми.....	17
2.6 Електрофорез.....	21
2.7 Споживання енергії.....	22
3 Розвиток мікроструктур неорганічного шару.....	25
3.1 Мікродефект.....	25
3.1.1 Механізми утворення мікродефекту.....	26
3.1.2 Характеристика мікродефекту.....	29
3.2 Мікроструктурна трансформація, індукована плазмою.....	32
3.2.1 Морфологія поверхні.....	33
3.2.2 Аморфність та кристалічність неорганічного шару.....	38
3.3 Фазовий перехід.....	40
3.3.1 Фазовий перехід неорганічного шару Mg-сплаву.....	41
3.3.2 Фазовий перехід неорганічного шару Al-сплаву.....	45
3.3.3 Фазовий перехід неорганічного шару Ti-сплаву.....	48
3.4 Роль неорганічних частинок.....	51
3.4.1 Роль оксиду металу.....	53
3.4.2 Роль частинок вуглецю.....	57
3.4.3 Роль інших частинок.....	58
Список використаної літератури.....	61



1 МЕТОДИ МОДИФІКАЦІЇ МЕТАЛЕВИХ ПОВЕРХОНЬ

Виділяють два основні типи методів модифікації металевих поверхонь: методи сухого покриття, що охоплюють усі типи осадження пари, і методи мокрого покриття, що охоплюють усі типи методів анодування.

1.1 Методи сухого осадження

Фізичне осадження паром (ФОП) та хімічне осадження паром (ХОП) є видами методу осадження паром, що вміщує методи розпилення й осадження атомного шару. ФОП – це оброблення сухої поверхні, за якого тверді матеріали як попередники переходять у парову фазу за повного вакууму, з подальшою її конденсацією, утворюючи тверду та щільну плівку. Найпоширенішим процесом ФОП є розпилення, за якого експериментальна поверхня бомбардується плазмою аргону або азоту, вибухає і врешті-решт осідає на підкладці, утворюючи тонкий шар. Товщина шару за такого методу модифікації може досягати ~ 0,05 мм, що розвивається за допомогою механічного блокування [1].

З іншого боку, ХОП, використовуючи газоподібні фракції замість твердих матеріалів, реагують у паровій фазі, утворюючи тонкий шар. Цей процес забезпечується виключно за рахунок температурної складової, але реакції в комбінації з дією світла та плазми є більш ефективними. Морфологію поверхні, орієнтацію та особливості структур, а також товщину і склад новоствореної плівки можна коригувати, змінюючи параметри режиму чи експозиції, такі як тиск, температура, швидкість газового потоку, склад твердих частинок та відстань до основи експериментальної поверхні. Однак у разі використання ХОП кінцевий результат може бути нестабільним, що пов'язано зі швидкістю реакцій, у процесі осадження. З іншого боку, метод осадження атомного шару (ОАШ) забезпечує більш рівномірне покриття, причому можна контролювати як морфологію, так і склад



експериментальної поверхні [9]. ОАШ в поєднанні з ХОП дещо відрізняються за процесом осадження. Адже ОАШ не може бути реалізованим у газовій фазі, як наслідок уводиться в реактор послідовно шляхом продування газом N_2 або Ar . Така стратегія дозволяє саморегульовальне осадження, що призводить до зростання експериментального шару з одно- до багатокомпонентних матеріалів із значним співвідношенням складових. Склад модифікованої поверхні контролюється варіюванням відносної кількості циклів кожного процесу ОАШ в послідовності осадження. Дві основні групи елементів доступні під час хімічного осадження паром: неорганічні сполуки в елементарній формі та галогеніди металів; а також органічні метали в алкідах, алкоксидах, амідах та амідинатах. За умов використання елементарних частинок отриманий шар, що осідає, може бути збагачений домішками, в цьому разі вибір дещо обмежений для деяких матеріалів. Використання галогенідів металів, що є досить реактивними, призведе до більш швидкого осадження на додаток до широкого діапазону температур. Водночас побічні реакції можуть впливати на чистоту осадженого шару. Застосування металів, які містять алкільні та алкоксидні функціональні групи, є досить специфічним, адже ці групи є дуже активними, а також обмеженими через розкладання за високої та середньої температур відповідно [2, 3].

Низка дослідницьких груп повідомляла про осадження керамічних частинок на поверхні металевих клапанів (Mg , Al , Ti). Наприклад, осадження гідроксіпатиту за допомогою використання методу фізичного осадження парою істотно змінює біоактивність функціональної поверхні [2]. З іншого боку, осадження TiN на Al за умов використання ФОП спричиняє зміни фізико-хімічних властивостей поверхні Al , що також призводить до поліпшення міцності сполук Al до Al [4]. В іншому випадку осадження SiO_x на поверхні магнієвих зразків за допомогою хімічного осадження паром приводить до появи тонких плівок, що містять мікроструктури без явних мікродфектів. Результати поверхневого аналізу показали, що міжфазні поверхні



складаються з дво- або багат шарових плівок, де поверхневий шар містить SiO_2 , $\text{Mg}(\text{OH})_2$ і Mg , тоді як внутрішні – містять Mg та суміш MgO і $\text{Mg}(\text{OH})_2$ [5].

Хоча доступні різні вищезазначені стратегії нанесення керамічних частинок та оксидів металів із досить високими значеннями температурного режиму, але вони не придатні для ряду металів. Наприклад для Al чи Mg , що мають відносно низькі температури плавлення. Крім того, основними недоліками таких методів є незначна товщина покриття та слабовиражені його адгезивні властивості. На шляху перспективи промислового використання цих методів модифікації з'являються такі недоліки: складне оброблення, трудомістка методика, а також висока вартість реагентів та обладнання. Тому розроблення інноваційних методик модифікації металевих поверхонь є досить актуальним питанням сьогодення.

1.2 Методи електролітної модифікації

Широкий спектр методів сухого осадження покриттів, створених для нанесення оксидів металів на металеві поверхні, активується лише за високих температур та умов абсолютного вакууму. Тому вони не є абсолютно допустимими для низки металів, особливо тих, що мають відносно низькі температури плавлення. Крім того, хоча методи сухого нанесення й можуть утворювати тонку і контрольовану плівку з менш помітними мікродефектами, ці методи вважають неефективними для промислового виробництва з огляду на кілька основних вищезазначених недоліків [2]. Тому кілька методів вологого осадження, включаючи золь-гель – покриття, покриття з хімічним перетворенням, покриття на металевій основі та анодування, стали ефективним варіантом створення товстого захисного шару на різні металеві поверхні [6]. Серед яких анодування – простий метод на електрохімічній основі, який успішно застосовують у комерційних цілях для захисту поверхонь таких металів, як Al , Mg та Ti , особливо в кислотних



електролітах (наприклад, сірчаному, шавлевому, фосфорному, хромовому тощо) [7]. Звичайне анодування проводять за напруги в 20–80 В, тоді як жорстке анодування працює за більш високої напруги до ~ 120 В. Низка дослідників повідомляє, що внаслідок анодування за значної напруги електричного струму збільшуються товщина і твердість покриття [4]. Проте обидва різновиди анодування все ще мають кілька недоліків, пов'язаних з екологічною чистотою електроліту, повільною швидкістю осадження та істотними вимогами до попереднього оброблення модифікованих поверхонь [8]. Таким чином, низка досліджень була присвячена розробленню складного методу на основі простого анодування з метою створення неорганічного шару на поверхні металів та їх сплавів в екологічно безпечному електроліті, а саме метод плазмової електрооксидзації (ПЕО) [9]. Процес ПЕО як похідне від анодування, відбувається за значних показників напруги електричного струму (потенціалів електричного поля), причому вже існуюча пасивно створена оксидна плівка на експериментальній поверхні навряд чи витримає сильне електричне поле, отже, відбувається діелектричний пробій із супроводжувальним явищем іскроутворення над модифікованою поверхнею [5]. Для зручності розуміння основні відмінності щодо загальних характеристик обох методів наведені в таблиці 1. Отже, формування покриття під час простого анодування зумовлене лише електрохімічними реакціями, тоді як створення модифікованого шару під час ПЕО включає електрохімічні реакції, що супроводжуються процесами плазмового розряду. Необхідно зазначити, що ці процеси відбуваються одночасно на межі метал – електроліт. Дійсно, плазмові розряди є основною рушійною силою зростання новоствореного оксидного шару [3]. Процеси плазмової електрооксидзації забезпечують місцеву інжекцію енергії через безліч перехідних розрядів, здатних розплавити основу та вже існуючий шар експериментальної поверхні, що дозволяє реконструювати неорганічний шар на всій його товщині [9]. Тому для виготовлення оксидних чи товстих керамічно-оксидних



шарів за допомогою ПЕО необхідний лише досить короткотривалий процес плазмової електроокисації.

Таблиця 1 – Загальне порівняння умов оброблення та властивостей покриття після звичайного анодування та ПЕО – оброблення металевих поверхонь

Стан / характеристика	Складовка	Звичайне анодування	Жорстке анодування	ПЕО
Основний параметр	Електроліт. Напряга струму. Щільність струму. Експозиція. Попередня оброблення	Сірчана, хромова, азотна кислоти тощо (рН < 5). Низька (10–50 В). Низька (5–30 мА/см ²). Помірна (10–60 хв). Критична	Помірна (20–120 В). Тривала (30–120 хв). Критична	Лужна (рН > 10). Надмірна (≥ 120 В). Високий (50–200 мА/см ²). Короткий (< 10 хв). Незначна
Покриття	Товщина шару. Темп зростання. Мікроструктура. Адгезія. Мікротвердість	Тонкий. Низький. Аморфний. Високий. Низький	Товстий. Низький. Аморфний. Помірний. Помірний	Керований. Високий. Поліморфний. Кристалічний. Високий. Порівняно високий

Крім того, процес ПЕО дозволяє створювати неорганічний шар, що буде складатися не лише з оксидної основи, й із компонентів, що містяться в електроліті [10].

Попередні експерименти, описані в працях різних науковців [10, 12], показали, що неорганічний шар, утворений на сплаві алюмінію (Al 5052) за допомогою плазмової електрооксидації, мав значно вищий модуль пружності та значення твердості, ніж під час анодування та містив тверді кристалічні фази. Більше того, завдяки частковому використанню металевої підкладки під час процесу ПЕО досягається відмінна адгезія між поверхнями покриття – підкладка [8]. Отже, ПЕО має декілька переваг порівняно з анодуванням та іншими методами електроосадження, такими як просте одноетапне оброблення, порівняно низька собівартість процесу, точність коригування результату стосовно морфології поверхні та складу новоствореного шару [9].



2 НАУКОВІ ПРИНЦИПИ ПЛАЗМОВОЇ ЕЛЕКТРООКСИДАЦІЇ

2.1 Механізм виникнення мікророзрядів

З метою досягнення найкращих показників новоствореного покриття з точки зору електрохімічних, біоактивних та механічних властивостей необхідне не лише глибоке розуміння процесів оксидації, а чітке виконання низки вимог. Зазвичай безперервний рух мікророзряду, що супроводжується виділенням газу, відбувається на поверхні основи (металу) під час подання високої напруги електричного струму у відповідному електроліті, тобто є попередником процесу утворення оксидного шару на модифікованій поверхні. Отже, необхідно розглянути два механізми, пов'язані з мікророзрядом та утворенням покриття. Для характеристики механізмів виникнення мікророзряду було запропоновано декілька моделей. Першу назвали діелектричною моделлю [2]. Згідно з цією моделлю мікророзряд виникав як локальний лавиноподібний пробій оксидного шару, що діє як ізолятор. Однак у працях інших учених [4, 7] доведено, що поява мікророзрядів у вигляді лавинного ефекту залежить від складу електроліту. Поляризаційна напруга повинна прямо залежати від товщини оксидного шару, щоб підтримувати достатнє електричне поле, необхідне для індукції діелектричного пробоя оксидного шару. Однак збільшення показників напруги повільнішає після початкового пробоя діелектрика, що не було інтерпретовано в цій моделі. Наступна модель, яка називається моделлю електролізу з контактним тліючим розрядом, передбачає, що вільні електрони, які генеруються з електроліту, мають тенденцію до інжекції в газову оболонку, що утворюється на межі поділу між неорганічним шаром та електролітом [10]. Отже, тліючий розряд може запалюватися в газоподібних середовищах (H_2 та O_2), що призводить до плавлення підстиляного оксидного шару. Третя модель, яку називають моделлю розряду в порах, передбачає, що



мікророзряд генерувався розрядом газу на межі поверхня – електроліт або в мікропорах, представлених у шарі основи, тобто передбачається початок індукції діелектричного бар'єрного шару за рахунок пробоеів на дні мікропор [11]. Ця модель була підтверджена результатами оптичної емісійної спектроскопії (ОЕС) [12].

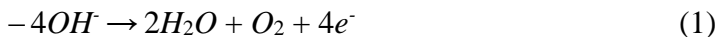
Незважаючи на те, що ріст неорганічного шару, отриманого за допомогою ПЕО, у більшості попередніх досліджень виражалося, як різкий викид розплавленого матеріалу, спричинений локальним діелектричним пробоеом оксидного шару, потрібно дати більше пояснень щодо механізму утворення ПЕО – покриття [13]. З цією метою процес утворення шару окису алюмінію на поверхні чистого Al контролювався механізмом іонної міграції. Це означає, що в результаті процесу ПЕО не відбувається осадження розплавленого матеріалу. Отже, можна зробити висновок, що механізми, пов'язані з появою неорганічного шару під час процесу ПЕО, до певної міри до цього часу не зрозумілі, а запропоновані моделі є лише теоріями для розуміння механізмів утворення мікророзрядів.

2.2 Вивільнення газу

Бульбашки газу, що утворюються під час плазмової електрооксидації, відіграють вирішальну роль у формуванні покриття, оскільки вони є попередниками місць розпаду для запалення плазмових розрядів. Однак склад газу, що виділився під час ПЕО, все ще є предметом значних дискусій. Наприклад, деякі науковці дослідницьких груп повідомляють, що більшість газу, що виділяється під час ПЕО, є киснем [6], тоді як інші науковці наводять аргументи про утворення на аноді значних кількостей водню [8]. Більше того, вважається, що бульбашки, утворювані після ініціювання плазмових розрядів, можуть містити багато водяної пари. Однак водяна пара в бульбашках швидко конденсується в прохолодному електроліті після гасіння плазмових розрядів. Таким чином, зібрані гази містять незначну



кількість водяної пари [5]. Проведені роботи щодо дослідження газу, який виділяється під час ПЕО, показали, що обсяг анодного газу, зібраного в умовах плазмових розрядів, був значно вищим за очікуваний обсяг, розрахований за законом Фарадея. І, як наслідок, це явище було назване аномальним виділенням газу [9]. Можна розглядати внесок плазмових розрядів у виділення газу як альтернативну теорію. Ймовірно, це відбувається в результаті термічного розкладання молекул води до водню й кисню. На склад та об'єм газу, що виділяється під час ПЕО, впливають кілька факторів, пов'язаних із параметрами електричного струму та складом електроліту. Існує думка, що анодний газ, який виділюється під час оброблення ПЕО алюмінію в лужних розчинах, здебільшого складається з кисню (> 93–95 %) з незначними обсягами водню (~ 2–3 %) [14]. Також були виявлені сліди азоту та води. Кисень як газ походить від окиснення іонів OH^- або води (на початкових стадіях ПЕО) та розкладання води (на пізніх стадіях відповідно) (рівняння (1) та (2)):



Крім того, було встановлено, що обсяги газоподібних продуктів, що виробляються під час ПЕО, мають тенденцію до значного збільшення із зростанням прикладеної щільності струму. Одночасно зі збільшенням кількості KOH в електроліті різко зменшується об'єм виділених газів. Більший об'єм газоподібних продуктів порівнянно з очікуваним рівнянням Фарадея пояснюється радіолізом електролітів та термічним розкладанням молекул води після колапсу плазмових розрядів [6]. Основна причина аномального виділення газів зумовлена радіолітичним ефектом плазмових розрядів на електроліт. Однак пізніше описане аномальне виділення газу переважно завдяки перекисному окисненню, внаслідок взаємодії іонів OH^- та радикалів на межі електроліту, що призводить до утворення одного моля газоподібного кисню та одного протона [3]. Є



припущення, що безпосереднє термічне розкладання води в розвантажувальних каналах буде основною причиною аномального виділення газу [7]. Це пов'язано з тим, що висока щільність струму, яка за оцінками, становить $\sim 10^4$ А/см² у розрядному каналі, призведе до термічного розкладання води та внутрішньої частини оксидного шару, що спричинить аномальне виділення газу.

Відомо, що анодна газова суміш складається в основному з водню та кисню, але на пізніх стадіях процесу ПЕО водень наявний у значно вищому відсотку, ніж кисень [8]. Анодні реакції та виділення їх газоподібних продуктів є результатом як електрохімічного, так і термохімічного процесів плазмової електроокисації. Вчені виявили, що за мінімальної щільності струму 3 А/дм² ефективність перетворення Al на його оксид (Al₂O₃) близька до 100 % щодо отриманої кількості газоподібного водню. Але зі збільшенням щільності струму ефективність зростання оксиду зменшується, а пористість зростає. Отже, кількість виділення водню буде збільшуватися, індуюючи надзвичайно пористе покриття. У біполярному режимі катодний імпульс сприяє виділенню водню внаслідок зменшення води, а не за допомогою термохімічного перетворення, таким чином покращуючи ефективність, зменшуючи пористість та ерозію. Отже, вищий ступінь термохімічного перетворення є причиною більшої ерозії, вищої розчинності. Отже, більшої пористості, яку можна контролювати, зменшуючи щільність струму (в режимі постійного струму), збільшуючи частоту (імпульсний режим), в такий спосіб мінімізуючи тривалість імпульсу для його приведення до близького існування розряду або за допомогою індукції негативного катодного імпульсу, який сприятиме виділенню водню в наслідок розкладання молекули води, а не за допомогою термохімічного перетворення.

Вивчення впливу електролітного складу на швидкість виділення газу під час ПЕО – оброблення вуглецевої сталі дало такі результати. Було використано три розчини електролітів, а саме 2 г/л NaAlO₂, 8 г/л NaAlO₂ та 8 г/л NaAlO₂ + 2 г/л NaH₂PO₄,



тоді як щільність струму та робочий цикл були зафіксовані 160 мА/см² та 5 % відповідно. Установлено, що середня швидкість виділення газу становить 0,01, 0,03 і 0,31 см³/с для 2 г/л NaAlO₂, 8 г/л NaAlO₂ та 8 г/л NaAlO₂ + 2 г/л NaH₂PO₄ відповідно. Менша кількість газу у разі алюмінатних електролітів пояснюється тим, що плазмові розряди в цих електролітах не з'являються. Це дає можливість припустити, що більшість газів утворюються електрохімічним шляхом. На відміну від цього більший об'єм газу, який спостерігається у випадку 8 г/л NaAlO₂ + 2 г/л NaH₂PO₄, пояснюється високою температурою плазми, яка може спричинити термічне розкладання води, що призводить до аномального виділення газу [5]. Хоча багато досліджень мали на меті проаналізувати газоподібні продукти, що виділяються під час ПЕО, точне вимірювання складу газу було б необхідним для встановлення джерела надмірного виходу газу.

2.3 Катодні розряди

Нещодавні дослідження показали, що за певних умов розряди можуть спостерігатися впродовж катодної фази циклу, хоча до цього часу не вдалося пояснити механізми, які відповідають за виникнення таких розрядів. Проте в недавніх працях були обговорені основні фактори, що спричиняють появу таких розрядів [15]. Питання утворення катодних розрядів та звичайних анодних розрядів, умов, що можуть призвести до цих процесів, а також їх вплив на характеристики покриття залишаються актуальною тематикою для вивчення.

Згідно з одержаними даними катодні розряди можна спостерігати, застосовуючи біполярний режим струму з частотою 100 Гц під час оброблення ПЕО магнієвого сплаву в розчині NH₄F [14]. Було встановлено, що катодні розряди зазвичай різко виникають, коли струм проходить від анодного до катодного полюса. Оскільки іони F⁻ мають тенденцію накопичуватися на межі поділу метал / ізолятор, а катіони NH₄⁺ схильні до накопичення на межі поділу шар – електроліт, діелектричний



пробій шару залежатиме від електричного поля в керамічному покритті та від накопичених зарядів із кожного боку шару. В результаті поява катодних розрядів пов'язана з послідовним накопиченням іонів F^- та пробоям. В іншому дослідженні запропоновано теорію виникнення механізмів катодного пробоя, пов'язаного з ПЕО – обробленням сплаву Mg в електроліті NH_4F у режимі біполярного струму [11]. У разі анодного зміщення зразок, оброблений у розчині електроліту, одночасно кородував та окиснювався, що призвело до утворення тонкого оксидного шару, який в основному складався з MgO та MgF_2 . Однак у разі застосування катодного зміщення електричні заряди накопичуються з обох боків утвореного діелектричного шару, що локально збільшує електричне поле. Коли місцеве значення електричного поля досягає поля пробоя, відбувається діелектричний пробій, і виникають катодні розряди. Таким чином, велика кількість зарядів, накопичених навколо місць пробоя, має тенденцію проходити в ділянках структурних дефектів модифікованої поверхні. Отже, швидка евакуація зарядів може зупинити процеси анодування до завершення катодного періоду. Тобто використання NH_4F як електроліту під час модифікації Mg в біполярних умовах може привести до повноцінного створення оксидного діелектричного шару лише за наявності абсолютно гладкої поверхні.

2.4 Явище гальванолюмінесценції

Гальванолюмінесценція (ГЛ), також відома як електролюмінесценція, належить до електромагнітного випромінювання, переважно у видимому діапазоні, під час анодування або ПЕО – оброблення металів у відповідному розчині електроліту [6]. Хоча ГЛ вперше помітили і найбільш вичерпно досліджували на Al [11], подібне випромінювання світла спостерігали під час ПЕО – оброблення Mg [16], Ti [8], Zr [5] і танталу (Ta) [15] тощо.



Було вивчено залежність ГЛ від попереднього оброблення поверхні Al-підкладки, а також типу електроліту, застосованого під час плазмової електроокисації [9]. ПЕО-процес проводили або в неорганічному електроліті, що складається з 0,1 М борної кислоти і 0,005 М бури, або в органічному електроліті з 0,1 М тартратом амонію. Перед ПЕО поверхню алюмінієвих зразків готували трьома різними методами: знежирювали в ацетоні, хімічно очищали в змішаному розчині CrO_3 чи забезпечували так званий процес «кислотного травлення» в розчині H_3PO_4 впродовж 600 с за температури 353 К і електрополірували 240 с у хлорній кислоті та розчині етанолу за температури 283 К. Вимірювання ГЛ в умовах використання плазмової електроокисації проводили за допомогою системи спектрографа, здатної вимірювати інтенсивність слабого світла в діапазоні довжин хвиль від 390 нм до 720 нм. Результати засвідчили, що знежирені зразки демонстрували найсильнішу інтенсивність ГЛ, тоді як ГЛ була нижчою і майже нульовою для хімічно очищених та електрополірованих зразків відповідно. Такі результати пояснювали наявністю вад, що виявлялися тріщинами, борознами чи домішками в оксидному шарі, який є джерелом гальванолюмінесценції. Крім того, кілька спектральних піків, пов'язаних із переходом електронів в атомах Al, O, H та Na, спостерігали в діапазоні 390–720 нм спектрів ГЛ в умовах пробою. Однак такі піки також спостерігалися, коли оброблення ПЕО проводили в електроліті тартрату амонію. Автори зазначали, що повинен бути взаємозв'язок між гальванолюмінесценцією нижче від пробою та іскрою плазми, яка виникала вище від напруги пробою.

Явище гальванолюмінесценції під час процесу плазмової електроокисації сплаву AZ31 Mg у розчині KOH та $\text{Na}_2\text{SiO}_3 + 5\text{H}_2\text{O}$ було досліджено іншою групою дослідників [12]. Оброблення ПЕО проводили в гальваностатичних та потенціостатичних умовах, де використовували фіксовану щільність (100 mA/cm^2) та напругу (200, 250, 300 і 350 В) електричного струму. Збільшення потенціалу та інтенсивності



люмінесценції з часом покриття класифікували за трьома стадіями. Хоча з I стадії було очевидно, що потенціал лінійно збільшувався з часом унаслідок розвитку оксидного шару як ізолятора на поверхні підкладки, спостерігалася низька інтенсивність гальванолюмінесценції. Під час II стадії потенціал повільно збільшувався з часом, що пов'язано з появою невеликих мікророзрядів через діелектричний пробій оксидного шару. Розмір мікророзрядів зазвичай збільшувався зі збільшенням часу покриття на III стадії, впродовж якої потенціал досягав стабільного значення. У результаті загальна інтенсивність люмінесценції (іскриста люмінесценція та ГЛ) була значно збільшена.

Деякі автори відносять гальванолюмінесценцію до променевої рекомбінації збуджених електронів за наявності дефектів в оксидному шарі [17]. Крім того, вони дійшли висновку, що інтенсивність ГЛ може бути значно збільшеною, якщо ПЕО-оброблення проводити на підкладці з шорсткою поверхнею.

2.5 Температура плазми

Унаслідок складної природи розрядного каналу фактична температура під час процесу плазмової електрооксидації в значною мірою змінюється для різних умов [13]. Тому багато досліджень мали на меті розрахувати температуру плазми під покриттям з ПЕО. Вимірювання ОЕС зазвичай використовують для характеристики плазми, а саме детальну інформацію про температуру плазми, електронну густину та склад плазми можна одержати в процесі ПЕО Al [14], Mg [16] і Ti [17].

Для вимірювання температури електронів плазми (T_e) під час ПЕО зазвичай використовують відносні інтенсивності спектральних ліній конкретних атомних або іонних видів, беручи до уваги припущення про місцеву теплову рівновагу, яке передбачалося для розрахунку температури плазми під час ПЕО за умови використання режиму постійного струму [5]. На підставі



результатів ОЕС чистого Al, покритого ПЕО, оцінювали T_e на основі відносної спектральної інтенсивності тих самих атомних або іонних видів [18]. Результати продемонстрували, що на T_e сильно впливають тип плазмових розрядів, що розвиваються внаслідок застосування різної щільності струму, частота робочого циклу під час процесу плазмової електроокисації. Наприклад, вплив трьох різних щільностей струму, таких як 0,06; 0,1 та 0,15 А/см², на значення T_e вивчали на підставі результатів ОЕС [6]. Було встановлено, що значення T_e для зразка, покритого 0,15 А/см², були більшими, ніж аналоги, сформовані за 0,06 і 0,1 А/см². Однак доведено, що оцінка T_e знаходиться в межах 4 500–10 000 К [15]. На підставі результатів ОЕС було продемонстровано, що параметри електричного струму також впливають на значення T_e , які перебували в діапазоні 4 000–7 000 та 4 000–5 500 К для покриття, утвореного на чистому Al з однополярним та біполярним поточними режимами відповідно [10].

Застосування ОЕС для вимірювання T_e під час процесу ПЕО сплаву AJ62 Mg в умовах біполярного струму дозволило одержати такі результати [16]. На початку процесу ПЕО T_e становило близько 5 500 К, що було пов'язано з високою щільністю розрядів на ранніх стадіях. Потім значення T_e було знижене до 4 500 К, із подальшим збільшенням до 5 000 К і знову знижене до 4 500 К у разі збільшення часу покриття з 10 до 25 та до 40 хв відповідно. Незважаючи на те, що внаслідок сильного розряду типу В спостерігалася велика кількість близько розміщених температурних сплесків зі значенням T_e близько 5 800 К, середнє значення T_e становило приблизно 5 000 К. Використання ОЕС для оцінювання температури електродів плазми сплаву Al 2024, покритого ПЕО, в умовах біполярного струму дозволило виявити наявність варіації T_e з часом окиснення [9]. Тобто значення T_e зазвичай, зростає з 3 500 до 7 200 К через 14,5 хв від початку оброблення ПЕО. Потім температура швидко знижується до 3 500 К протягом 5 хв. Після



20 хв оброблення Те поступово зменшується до $\sim 3\ 000\ \text{K}$, а потім зберігає це значення до кінця оброблення ПЕО.

У попередньому дослідженні Те було визначено для покриттів ПЕО сплаву Mg-Li, отриманих за двох різних частот, 50 і 500 Гц відповідно, де Те зменшується на $3\ 100\ \text{K}$ із збільшенням частоти від 50 до 500 Гц, це пояснюється тим, що тривалість одного циклу при 500 Гц була в десять разів меншою, ніж за 50 Гц [19]. Як наслідок, при кожному циклі за 500 Гц може витрачатися менше енергії, що спричинює утворення менш енергійних плазмових розрядів.

Описане детальне дослідження характеристик розрядів [20]. Вчені повідомляють, що скиди зазвичай відбувалися короткочасно чи каскадами (10–5–10–4 с) тривали загалом від 10–3 с до 10–2 с. Результати спектроскопії продемонстрували існування двох окремих областей плазми; зовнішня область за $\sim 3\ 500\ \text{K}$ і центральне ядро з більшою щільністю при $\sim 16\ 000 \pm \pm 3\ 500\ \text{K}$. Зразки чистого Al обробляли за допомогою ПЕО у вольфраматі або електроліті в умовах постійної щільності струму [5]. Температуру плазми було розраховано на основі спектроскопічних результатів, одержаних методом ОЕС та за графіком Больцмана. Як наслідок, Те зі значеннями $\sim 38\ 300$ та $\sim 3\ 300\ \text{K}$ була оцінена за відносної інтенсивності спектральних ліній зразків, оброблених у розчинах лимонної кислоти та вольфрамату відповідно. Подібним чином, використовуючи чистий Ti, покритий ПЕО в силікатному розчині, Те, обчислена за допомогою аналізу ліній Ti, дорівнювала $\sim 3\ 700\ \text{K}$ [9]. Відомо, що відносні інтенсивності Cu, Zn та H, отримані за допомогою ОЕС-спектрів латуні, покритої ПЕО в лужно-силікатному розчині, можуть давати значення температури плазми в діапазоні від $\sim 4\ 393\ \text{K}$ до $\sim 6\ 911\ \text{K}$ [21].

Результати ОЕС-спектроскопії, обговорені вище, означають, що значення температури електронів плазми коливаються від $\sim 4\ 500\ \text{K}$ до $\sim 11\ 000\ \text{K}$, з деякими ознаками нижчої температури в периферійній області та вищої



температури в ядрі [8]. Однак через нерівномірний характер розрядів температура електронів у плазмових розрядах не буде ідентичною температурі на поверхні покриття, що безпосередньо впливає на морфологію покриття ПЕО.

З цією метою був запропонований непрямий підхід до оцінювання температури шару покриття під час розряду плазми, враховуючи температуру плавлення та фазовий перехід різних сполук, що входять до неорганічного шару, отриманого за допомогою ПЕО [22]. Досліджували включення наночастинок ZrO_2 та TiO_2 розміром 150–200 нм до розчину лужно-фтористо-пірофосфатного розчину. Мікроструктурні спостереження за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) покриттів, отриманих у різних електролітах, чітко продемонстрували, що частинки ZrO_2 помітні в покритті ПЕО, тоді як частинки TiO_2 спостерігаються набагато рідше. Цей результат пояснюється тим, що температура плазми знаходиться в інтервалі між точками плавлення частинок TiO_2 та ZrO_2 (2 098 і 2 897 К відповідно). За цих температур частинки TiO_2 зазнають плавлення та/або перетворення, утворюючи складні оксидні фази, такі як $MgxTiyO$. У той самий час оскільки кубічна структура ZrO_2 не спостерігалася в покритті та з'являлася лише за температур вище від 2 643 К, автори припускали, що температура плазми знаходилася в діапазоні 2 116–2 643 К. Для визначення температури плазми, що розвинулася під час ПЕО, додавали моноклональні наночастинки ZrO_2 до електроліту під час оброблення ПЕО чистого Al [16].

Утворення частинок ZrO_2 тетрагональної форми може бути результатом того, що температура під час ПЕО становила щонайменше $\sim 1\,983$ К. Евтектичною точкою плавлення ZrO_2 - Al_2O_3 $\sim 1\,473$ К плазми, за якої моноклональні частинки ZrO_2 можуть перетворюватися на тетрагональні ZrO_2 . Використання цієї ж процедури дозволило виявити, що температури плазми, що виникає під час оброблення ПЕО сплаву AM50 Mg в лужно-фосфатному електроліті з частинками Si_3N_4 (0,1–0,8 мкм та 1–5 мкм), недостатньо для плавлення Si_3N_4 (2 173 К) [19]. На

підставі вищезазначених досліджень можна зробити висновок, що правильний підбір параметрів плазмової електроокисації, таких як щільність, частота та напруга електричного струму, впливатиме на характер розрядів плазми, що, також позначатиметься на температурі плазми. Іншими словами, контроль або зменшення сильних плазмових розрядів, таких як розряди типу В, матимуть критичний вплив на профілі температури плазми та швидкість ростання неорганічного шару, враховуючи той факт, що розряди типу В призведуть до більш високих температур порівняно з іншими типами, а саме: А, С, D та Е.

2.6 Електрофорез

Електрофорез належить до спонтанного руху дисперсних частинок, коли електричне поле проходить через водний електроліт [1]. Зазвичай на рух частинок за допомогою електрофорезу до підкладки під час оброблення ПЕО зазвичай впливають заряд частинок, їх концентрація та розмір [4]. Дзета-потенціал (ζ) вважається ключовим фактором у процесі електрофорезу, внаслідок його ролі у стабілізації частинок у конкретному розчині за допомогою вимірювання інтенсивності відштовхувальної взаємодії між частинками [8]. Що ще важливіше, дзета-потенціал визначатиме напрямок і швидкість частинок під час оброблення ПЕО [17]. Таким чином, виходячи із значення ζ , частинки з негативним поверхневим зарядом легко рухатимуться до анода (поверхні підкладки), тоді як позитивно заряджені частинки рухатимуться до катода. Що стосується концентрації частинок, то вона однорідно диспергується в розчині, що є проблемою для промислового застосування. Хоча в більшості попередніх досліджень середній розмір частинок, що входять за допомогою електрофорезу до покриття ПЕО, становив менше ніж 10 мкм, проте, як продемонстрували дослідження, складно включити значну кількість частинок TiO_2 у внутрішній шар ПЕО-покриття, коли розмір частинок був > 1 мкм [7].



Відомо, що низький вміст частинок ZrO_2 можна виявити у внутрішньому шарі покриття на чистому Mg після додавання частинок ZrO_2 (1,5–3 мкм) до лужно-силікатного електроліту під час плазмової електроокисації [16]. Однак у декількох працях повідомлялося про однорідний розподіл частинок на ПЕО-покриттях [9, 21]. Отже, це питання залишається нез'ясованим і відкритим для дослідження.

2.7 Споживання енергії

Хоча плазмова електроокисація і є перспективною технікою для розроблення високоефективних неорганічних шарів, велике споживання енергії та низька ефективність покриття є основними перешкодами для комерційного застосування ПЕО [23]. Споживання енергії пов'язане з кількома явищами, що відбуваються під час ПЕО, такими як фазове перетворення, іонізація плазми, випаровування води та нагрівання електроліту [18]. Для визначення кількості енергії, споживаної під час ПЕО, багато дослідницьких груп проводили аналіз кількості енергії окремих розрядів. Було з'ясовано, що типова енергія розряду становить ~ 1 мДж, а швидкість перетворення між енергією розряду та результируючим об'ємом покриття зазвичай становить ~ 1013 Дж/м³, що також може бути виражене як 3 кВт/гм²/мкм [14]. Згідно з результатами проектування форми хвилі та геометрії пор, склад електроліту та режим анодування є основними підходами до досягнення цієї мети [17]. Наприклад, перехід до стану м'якої плазми є ефективним методом зменшення великих витрат енергії. Цей перехід до стану м'якої плазми, що відбувається при значеннях R_{pn} 0,8 та 0,9, призводить до значного зменшення споживання енергії порівняно з випадками, коли покриття формується за більш високих значень R_{pn} [5]. Вивчення впливу відстані між анодом і катодом на ефективність процесу, використовуючи катод із формою сітки, дозволило дійти висновку, що менші відстані зменшують зниження напруги, досягаючи 25 % економії



енергії в діапазоні < 5 см [11]. Достовірно відомо, що високочастотний біполярний процес ПЕО є більш енергоефективним, ніж у разі застосування змінного струму і може призвести до споживання енергії 10–15 кВт/год/мкм [14]. Вплив параметрів електричного струму на споживання енергії під час ПЕО-оброблення сплаву Al дозволило виявити, що енергія, споживана під час процесу ПЕО, зростала в 1,27 раза при збільшенні коефіцієнта подачі з 0,06 до 0,2 за час анодування впродовж 30 хв, що було пов'язано з утворенням товстого покриття [18].

Правильний підбір складу електроліту також сприяє зменшенню споживання енергії під час ПЕО. За даними досліджень ПЕО-оброблення сплаву Al-Cu-Li в концентрованому алюмінатному електроліті, що містить 56 г/л NaAlO_2 , призводить до утворення твердого покриття з низьким енергоспоживанням $\sim 1,5$ кВт/год/мкм [19]. ПЕО в електроліті, що містить 5 гр/л NaAlO_2 , призводить до великих витрат енергії – $\sim 16,7$ кВт/год/мкм. Автори пояснюють це явище нефарадеївським утворенням окису алюмінію в концентрованому алюмінатному електроліті. Нещодавно виявлено, що значення енергоспоживання 4,89; 4,7 та 2,2 кВт/год/мкм можна досягти, використовуючи лужний алюмінат, лужний фосфат та лужно-силікатний електроліт під час ПЕО оброблення алюмінієвого сплаву H18, незважаючи на те, що використовувалося джерело постійного струму [15]. Найменше споживання енергії у разі силікатного електроліту пояснюється високою електропровідністю силікатного розчину, що забезпечує нижчу напругу пробою. Включення частинок у покриття також сприяє зменшенню питомої енергії, що споживається під час ПЕО, завдяки тому, що цей матеріал не є отриманий за допомогою (енергетично дорогого) процесу окислення підкладки під час багаторазового формування розряду [12]. ПЕО-оброблення попередньо анодованих шарів може призвести до значного зменшення споживання енергії під час плазмової електроокисації сплавів Al. Наприклад, наявність



попередньо анодованих пористих шарів на поверхні алюмінієвого сплаву А356 привела до зменшення споживання енергії під час процесу ПЕО з контролюванням напруги, а також на $\sim 35\text{--}40\%$ збільшення твердості покриття порівняно з попередньо не анодованими сплавами [6]. Це пов'язано з тим, що анодна плівка може сприяти більш швидкому переходу до режиму м'якої плазми. Використовуючи подібний підхід, розроблено енергоефективний інтелектуальний метод керування процесом анодування, що ґрунтується на діагностиці в режимі реального часу та прецизійній методиці регулювання енергії імпульсу під час оброблення ПЕО попередньо анодованих сплавів Al 6061 [24]. Значення енергії, спожитої за допомогою ПЕО, було розраховане на $1,8\text{ кВт/год/мкм}$, що було нижчим, ніж раніше отримані дані ($26,7\text{ кВт/год/мкм}$) [17]. Цей результат корелював із використанням попередньо анодованого шару та самоадаптивним контролем параметрів оброблення. Отримання більш ефективного покриття за меншої кількості спожитої енергії зі спеціальною мікроструктурою та складом робить ПЕО більш вигідною технікою для комерційного застосування.



3 РОЗВИТОК МІКРОСТРУКТУР НЕОРГАНІЧНОГО ШАРУ

Електричні параметри, електролітна композиція та початкові умови субстрату істотно впливали на характеристики плазмового розряду, який спостерігається під час процесу ПЕО, що впливало на мікроструктурний розвиток неорганічного шару [3, 5, 6]. Мікроструктурна особливість такого неорганічного шару базувалася на його механізмі утворення, який можна було б поділити на кілька основних стадій: 1) негайне утворення пасивної плівки в разі контакту з електролітом; 2) лінійне зростання пасивної плівки в разі збільшення напруги; 3) руйнування пасивної плівки, що супроводжується ініціюванням плазмових розрядів одночасно із зародженням неорганічного шару; та 4) зростання неорганічного шару за допомогою процесів розплавлення, окиснення та затвердіння (кристалізації) [6]. Основні особливості та механізми, пов'язані з еволюцією мікроструктури поверхні, такі як мікродфекти, мікроструктурна трансформація, фазовий перехід та роль неорганічних агентів у зміні характеристик неорганічних шарів, будуть розглянуті в наступних підрозділах.

3.1 Мікродфект

Покриття з ПЕО неминуче містили низку мікродфектів, таких як мікропори, розрядні канали та мікротріщини, що утворюються на поверхні зразків або на всій товщині, в результаті впливу плазмового розряду. Такі зміни були властиві природі оброблення ПЕО, коли багаторазові каскади перехідних розрядів з високою енергією, які утворюються внаслідок послідовного пробою, створювали високий тепловий градієнт, плавлення оксиду та швидке затвердіння, що сприяло не лише зростанню товщини покриття, а й утворенню структурних дфектів [25]. Ці мікродфекти є критично важливими для структурних характеристик покриттів ПЕО, коли вони



застосовуються як корозієстійкі, зносостійкі шари або біосумісні матеріали. Отже, тверде розуміння утворення мікрodefектів та їх характеристик відіграє важливу роль для контролю компактності неорганічних шарів.

3.1.1 Механізми утворення мікрodefекту

Поява мікрodefектів може бути пов'язана з високою енергією плазмових розрядів, що спостерігається з таких характеристик, як розміри, інтенсивність та розподіл на поверхні анодної підкладки під час ПЕО [3, 12, 28]. Дійсно, мікрodefекти розглядається як «відбитки пальців» розрядів упродовж часу нанесення покриття [15]. Однак походження таких структурних defектів залишалось незрозумілим, оскільки численні пори на поверхні покриття з'являються по-іншому. Існує припущення, що утворення пор було пов'язане з виділенням газу в умовах високого тиску та температури під час процесу ПЕО. Такі умови дозволяли певній концентрації кисню розчинитися в розплавленому оксиді алюмінію поблизу локалізованих розрядів. Як тільки тиск і температура були достатніми для виходу кисню, сплав швидко застигав, залишаючи на поверхні покриття дрібномасштабні взаємозв'язані пори розмір більшості яких коливався в діапазоні 1–5 мкм [14]. Виявлено великі пори неправильної форми із середнім розміром 100 мкм унаслідок полірування покриття до залишкової товщини ~ 15 мкм [11]. Великі пори вважаються результатом внутрішнього виділення газу, що пов'язано з утворенням млинцеподібних структур, які утворюються внаслідок сильного мікророзряду, тобто розрядів типу В або Е, де тип Е сприяє утворенню великих внутрішніх пор замість створення розрядних каналів на всій поверхні покриття [12]. Збільшення діаметра пор млинцеподібних структур може сприяти глибокому проникненню сильного розряду в покриття, адже утворюється більша кількість газів завдяки сильнішому радіолітичному ефекту [16]. Крім того, на основі рентгенівської мікротомографії досліджувалось утворення пор на поверхні



титанового сплаву, покритого ПЕО, на декількох ділянках поверхні, що містять вузол із центральною порою та вузол без центральної пори. Відповідно до результатів рентгенівських КТ-зображень великих пор, вчені припустили, що утворення газу високого тиску в локалізованій ділянці покриття супроводжує окиснення субстрату, створюючи таким чином свіжий покривний матеріал, який розсмоктує пори. Тиск газу був здатний витіснити розплавлений оксид назовні. Таким чином, газ, що виділювався в електроліт, утворював вузлик із відкритою порою на поверхні [18]. Перед наступним мікророзрядом пори заповнювались електролітом. У таких умовах вода в складі електроліту розкладалась на кисень і водень, який згодом перетворювався на плазму з високою температурою, що призводило до великого об'ємного розширення та збільшення розміру пор [8]. Оскільки великі пори були пов'язані з безліччю окремих каскадів, сформованих в одній і тій самій ділянці, ці пори зазвичай взаємозв'язані й з'являються у вигляді розрядного каналу [17]. З іншого боку, група вчених запропонувала механізм відмінності щодо формування порового й розрядного каналів на основі явища пробою під час ПЕО, використовуючи чистий Al як підкладку в імпульсному режимі постійного струму. Для пояснення їх утворення було поділене на два варіанти. Перший, відносно слабкий розряд, що відбувся на межі поділу оксид – електроліт, утворював би відносно невеликі отвори у верхньому шарі покриття поблизу поверхні або під відносно глибокою поверхнею всередині пор. Другий, сильний розряд, що відбувся в усьому оксидному шарі, створив би розрядний канал уздовж товщини покриття [13]. Визнано, що ці канали мають кінцевий термін існування, отже, вони постійно формувались і остаточно закривалися в процесі ПЕО. Підраховано, що щільність каналу зменшується експоненціально зі збільшенням часу покриття [18]. Шар покриття з високою пористістю (близько ~ 15–20 %) зазвичай не складався з великих мікропор, мабуть, тому, що пори мали тенденцію заповнюватися розплавленим матеріалом за появи нових розрядів. Це припущення передбачало, що



розплавлений оксид буде витікати з розрядних каналів не лише на вільну поверхню, а й на поверхню поблизу залишкових пор, які виникають у результаті попередніх розрядів, це призвело до зовнішнього зростання неорганічного шару [12]. Тим часом інша дослідницька група виявила, що форми кисню, які походять від електроліту, транспортуються у внутрішню частину неорганічного шару й утворюють новий внутрішній шар покриття окису алюмінію [6]. Також повідомляється про новий внутрішній шар між підкладкою та раніше сформованим шаром Al_2O_3 на дні розрядних каналів після ПЕО чистого алюмінію в електроліті буро-борної кислоти впродовж декількох годин. Хоча товщина зовнішнього шару збільшувалася зі збільшенням часу оброблення, товщина бар'єрного шару (кілька сотень нанометрів) та внутрішнього шару (~ 1 мкм) залишалася незмінною під час процесу ПЕО. Детальне вивчення морфології тонкого внутрішнього шару виявило наявність однорідних півсферичних структур, що, як передбачається, є «відбитками пальців» окремих сильних розрядів, які проникали аж до межі покриття / підкладки [14]. Утворення такого нового шару внизу розрядного каналу і газу, що надійшов до каналу, створює бар'єр, який перешкоджає ініціації нових пробоїв безпосередньо над розрядним каналом [9].

На додаток до пор і розрядних каналів на поверхні покриття також виникли деякі мікротріщини, які були тісно пов'язані з градієнтом теплового напруження, що виникає внаслідок процесу твердіння та усадки розплавленого оксидного продукту під час дії холодного електроліту [19]. По-перше, збільшення товщини покриття призведе до збільшення залишкової напруги, сприяючи утворенню та поширенню мікротріщин. По-друге, збільшення вхідної енергії призведе до миттєвого підвищення температури і температурних коливань у покриттях, тому процеси плавлення, запікання, затвердіння та дифузії матеріалів покриття проходять більш нерівномірно в різних ділянках, сприяючи утворенню та поширенню мікротріщини [18]. Деякі тріщини утворилися через центральні залишкові канали, і це, ймовірно, було пов'язано з пригніченням закриття дефектів покриття, спричинених



одночасним мікророзрядом [5]. Теплове напруження всередині покриття виникає внаслідок градієнта температури, що генерується в радіальному напрямку розрядних каналів під час мікророзряду, який із часом повинен накопичуватися навколо місць розряду. Зниження напруження сприяло б утворенню тріщин, як тільки його значення було б більшим за критичний рівень. Таким чином, мікротріщину майже не було виявлено на покриттях, виготовлених за короткий час. Однак можна зробити висновок, що тріщина повинна бути пов'язана з ущільненням центральних отворів в елементах млинцеподібних структур при тривалості експозиції ≥ 10 хв [21]. Підсумовуючи вищезазначене, ПЕО-покриття зазвичай містять мікродефекти, представлені численними порами, каналами та тріщинами внаслідок газоутворення, розрядів і термічного напруження відповідно.

3.1.2 Характеристика мікродефекту

Існування мікродефектів із різними характеристиками визначає щільність і компактність неорганічного шару, що також впливає на його електрохімічні показники [1]. Локалізовані розряди під час ПЕО призвели б до утворення вулканоподібних структур на поверхні неорганічних шарів. Зовнішня поверхня неорганічного шару з вулканоподібною структурою являє собою кратер, повторно затверділий басейн, локалізовану мікротріщину та накопичені частинки. Вивчення поперечного перерізу показало, що така вулканоподібна структура вміщує зовнішню стінку з центрованим кратером, внутрішню стінку та внутрішню порожнину між ними [5]. Мікроструктурні особливості неорганічного шару будуть різними залежно від анодної основи та кількох параметрів процесу, застосовуваних під час ПЕО [15]. Існують дані досліджень, де розраховували рівень пористості ПЕО-покриття алюмінієвого сплаву AA6082 за допомогою ізотермічної адсорбції азоту та ртутної поросиметрії приблизно до 20 % від загального обсягу покриття [6]. Основу пористості становили поверхнево-з'єднані пори, розмір яких коливався від



1 мкм до 5 мкм. У деяких випадках морфологія неорганічного шару, виготовленого за допомогою ПЕО, може містити поєднання млинцеподібної структури, оточеної губкоподібною структурою, яку часто розпізнають за розміром пор діаметром від 0,1 мкм до 1 мкм. Наявність млинцеподібної структури є типовою для сплаву Al та Zr [10, 29], але в меншій мірою для сплаву Mg і Ti [14, 17]. Наприклад, істотна відмінність щодо структурних особливостей неорганічного шару, що утворюється на сплавах zircaloy-2 та Ti-6Al-4V, була досліджена після ПЕО впродовж 300 с, проведеного в силікатно-гексаметафосфатному електроліті під час оброблення ідентичних параметрів. Неорганічний шар, сформований на zircaloy-2 містить млинцеподібну структуру діаметром ~ 20 мкм із моноклинним цирконієм як основною фазою. На поверхні сплаву Ti-6Al-4V переважав неорганічний шар, що має структуру, подібну до коралового рифу, і характеризується безліччю нерівних виступів. Неорганічний шар складається з кристалітів розміром 5–10 нм, закритих до стабільної рутилової фази, вбудованих в аморфний матеріал [27]. Млинцеподібна структура була пов'язана з наявністю розрядних каналів в усьому неорганічному шарі від середини млинця, що мав вигляд відкритої пори [24]. Повідомлялося, що кількість і розмір млинцеподібних структур можна змінювати відповідно до параметрів ПЕО-процесу та складу електролітів [28]. Наприклад, кількість пор зменшувалася пропорційно зі зменшенням співвідношення анодного та катодного струмів (R_{pn}) і повністю зникла, як тільки значення R_{pn} досягла 0,2 [19]. Збільшення позитивної щільності струму призводить до збільшення розміру млинцеподібних утворів та більшої пористості неорганічного шару, що свідчить про більш бурхливе виділення газу у внутрішньому покритті за відсутності негативного імпульсу [25]. Проте інше дослідження мікроструктурного розвитку сплаву zirlo, покритого ПЕО, проведене в різних концентраціях алюмінатного електроліту, продемонструвало, що млинцеподібні структури були типовими для неорганічних шарів, виготовлених із менш концентрованого електроліту. Наприклад, 16 і 32 г/л



NaAlO₂ порівняно з покриттям, приготованим у 56 г/л NaAlO₂ в однополярному та біполярному режимах струму. Діаметр пор неорганічного шару, сформованого за однополярного режиму, був більшим, ніж при біполярного режиму, через більший обсяг газу, що утворюється за сильніших плазмових розрядів [29]. Виявилось, що мікропори характеризували розряди типу А і С, тоді як розряд типу В призводив до утворення розрядних каналів в усій товщині від середини млинцеподібної структури. З точки зору свого мікроструктурного розвитку мікропори здебільшого демонстрували безперервний розвиток за кількістю та діаметром із збільшенням прикладеної напруги та товщини покриття. Кількість пор, швидше за все, зменшилася, тоді як середній діаметр пор збільшувався з часом [30]. Коливання щільності розрядних каналів експоненційно зменшувалося, тоді як розмір каналів збільшувався поступово, коливаючись від ~ 1,3 мкм до ~ 2,4 мкм, оскільки час покриття збільшувався з 1 хв до 30 хв.

Систематичну спробу дослідити розподіл пористості здійснювали за допомогою оцінювання мікроструктурних особливостей покриття на різних глибинах шляхом полірування зразка, покритого ПЕО, алмазним покриттям 1 мкм [31]. Зменшення товщини до ~ 69 мкм з початкової товщини ~ 94 мкм виявило взаємозв'язану мережу великих пор. Більш того, частка великих пор зменшилася з ~ 0,63 мкм до ~ 0,23 мкм після подальшого зменшення товщини ~ 79 мкм. Великі пори демонстрували вищий коефіцієнт Si/Al, засвідчуючи на те, що електроліт може проникати у внутрішню ділянку покриття через розрядні канали [32]. Оцінювання характеристик великих пор за допомогою КТ, щоб кількісно визначити пористість, включаючи її об'єм, розміщення та взаємозв'язаність з урахуванням морфологічних особливостей покриття, дозволило встановити таке. Ширина пори, розміщеної на поверхні кратерів, становила приблизно 5,7 мкм і призводить до великої порожнини всередині покриття, глибина якої ~ 25 мкм. Об'ємна частка пористості становила ~ 5,7 % від середнього об'єму пор ~ 314 мкм³, водночас найбільший об'єм пор – 14 526 мкм³ [33]. На підставі даних



рентгенівської томографії досліджували архітектуру розрядних каналів методом реконструкції глибокої пори, отриманої в результаті розрядних каскадів, що зберігалися в тому самому місці. Було встановлено, що пориста структура навколо розрядного каналу (діаметром 50 мкм) майже повністю поширюється на всю товщину покриття (лише ~ 11 мкм, крім підкладки) [34]. З іншого боку, виявлено об'єм, розмір та сферичність мікропор на покритому ПЕО сплаві Mg за допомогою мікротомографії на основі синхротрону. Дослідження показало, що пористість покриття значно зменшилася з 26,25 % до 10,88 %, тоді як кількість пор збільшилася з 16 025 до 27 868 залежно від часу обробки, а об'єм пор зменшився з $2,10 \times 10^7$ мкм³ до $1,48 \times 10^7$ мкм³ залежно від товщини покриття. Ці результати показали, що нерівні пори через наявність новоутвореного покриття трансформуються у сфероїдальні пори. Більшість об'ємів пор були меншими за 10^4 мкм³ з відносно високою сферичністю, тоді як великі пори зазвичай мали низьку сферичність [31]. Сферичні пори були здебільшого з'єднані з поверхнею неорганічного шару через розрядні канали і розміщені з одного боку тонкого компактного шару діаметром 0,5–1,0 мкм [12]. Виявлено, що отвір у ділянці млинцеподібних структур поступово збільшується за розміром, у той час як щільність їхньої популяції зменшувалася з подовженням часу оброблення, однак деякі центральні отвори були частково закриті і була виявлена усадка. Обидва випадки з'явилися тому, що відкриті пори були закриті потоком розплавленого оксиду в місцях розряду [21].

3.2 Мікроструктурна трансформація, індукована плазмою

Характеристики плазмових розрядів, тобто інтенсивність та щільність, першочергово впливають на мікроструктурні особливості ПЕО покриття [19]. Плазмовий розряд із низькою інтенсивністю сприяє зовнішньому зростанню неорганічного шару, тоді як висока інтенсивність плазмового розряду сприяє швидкому внутрішньому зростанню неорганічного шару [24].



Оскільки дія плазми має прямий вплив на мікроструктурні аспекти неорганічного шару, контроль плазмових розрядів стає важливим для модифікації їх мікроструктури. Зважаючи на перспективи плазмового розряду, істотне зменшення його інтенсивності може зменшити шкідливі наслідки, пов'язані з дією розрядів [9]. Таким чином, зміна поточного режиму вплине на поведінку пробою та супутні перехідні розряди з точки зору їх розміру, щільності та інтенсивності [25]. З метою покращання якості неорганічного шару, виготовленого за допомогою ПЕО, було проведено декілька спроб контролю параметрів електроокисації за допомогою різних імпульсів струму. Наприклад, такий спеціальний режим струму, як біполярні імпульси в діапазоні частот кГц, вважався корисним для модифікації мікроструктури неорганічного шару. Установлено, що такий режим сприяв режиму м'якої плазми на межі розділу підкладка-електроліт, зменшуючи кількість руйнівних розрядів [15]. Таким чином, можна очікувати кращу якість неорганічних шарів із майже компактною структурою. Крім того, вплив розряду сприяє перетворенню аморфної структури на кристалічну через підвищення температури плазми, коли переважає інтенсивний розряд. У наступних підрозділах буде розглянуто докладніше вплив явища плазмового розряду не лише на модифікацію неорганічного шару з пористої на щільну структуру, а й також на перетворення їх фазових складових з аморфної на кристалічну структуру.

3.2.1 Морфологія поверхні

Загалом із збільшенням експозиції ПЕО покриття більш інтенсивні та довготривалі мікророзряди проявляються над поверхнею підкладки, що призводить до численних мікродфектів на неорганічному шарі. Оскільки міриади руйнівних розрядів відповідають за високу пористість неорганічного шару, деякі дослідження були присвячені пригніченню утворення мікродфектів у неорганічному шарі за



допомогою декількох підходів [25]. Як уже згадувалося, м'яка плазма могла б істотно змінити поведінку розряду, акустичний шум та оптичне випромінювання під час ПЕО істотно б змінило мікроструктурні особливості з деякими покращаннями однорідності, товщини та компактності неорганічного шару [28]. Ці вдосконалення можуть бути досягнуті за допомогою керування електричним джерелом за допомогою регулювання поточного режиму або фаз [23]. Повідомлялося, що м'який розряд плазми, що генерується в режимі біполярного струму, утворював вулканоподібну структуру, тоді як сильні розряди плазми в однополярних умовах утворювали млинцеподібну структуру. Кількість мікротріщин, що витягуються назовні від центру розрядних каналів неорганічного шару, вирощеного в умовах біполярного струму, було менше, ніж у неорганічному шарі, сформованому за умови однополярного струму [35]. Це було пов'язано з тим, що біполярні форми хвиль спричинили порушення розряду, уникаючи виникнення довготривалих розрядів із сильною інтенсивністю, що швидше за все, й сприяло утворенню розрядів типів С та А. На основі мікроструктурної інтерпретації покриття, яке генерується в системі з м'яким плазмовим розрядом, демонструється зменшення смуги пор, підтверджуючи, що розряд типу В пригнічувався за ходом росту покриття. Альтернативно, дискретні пори також значно зменшені відповідно до збільшення негативного струму. Такі дискретні пори, що утворюються у верхніх частинах оксидного покриття, сприяли утворенню вулканоподібної структури замість утворення порової смуги, засвідчуючи те, що розряд С-типу переважав особливо на зовнішній поверхні покриття [29]. Це дослідження дозволило припустити, що катодний струм біполярного режиму перешкоджатиме сильному розряду типу В і покращуватиме компактність поверхні розділу метал / покриття, перешкоджаючи утворенню пор, що призведе до відносно щільного неорганічного шару [25]. Детально досліджено використання режиму біполярного струму для отримання покриттів ПЕО на сплавах Al. Автори стверджували, що



використання висхідного краю анодного струму призвело до затримки виникнення мікророзрядів, що було вигідно для структурного розвитку неорганічного шару. В результаті значення R_{pn} стало вирішальним фактором для формування покриття. Негативний імпульс і пауза між імпульсами були запропоновані для гасіння мікророзрядів і стримування їх переходу до руйнівних розрядів. Внутрішній шар був щільним і рівномірним, без пор і тріщин, тоді як частка пор у зовнішньому шарі могла зменшуватися із зменшенням значення R_{pn} . Цей результат, імовірно, був пов'язаний зі збільшенням катодного струму, який зміг звільнити явище поляризації, спричинене анодним струмом [37]. Недавнє дослідження показало, що сплав zirlo, який зазнає дії ПЕО в алюмінатному електроліті в режимах біполярного та однополярного струму, показав значну різницю в отриманих мікроструктурах [36]. Використання біполярних умов спричинило частку $\sim 21\%$ Al, що на $\sim 5\%$ більше, ніж у однополярного аналога. Цікаво, що хоча в біполярному покритті все ще були дві порожні пори, більшість інтервалів між зовнішнім і внутрішнім шарами були заповнені темними покривними матеріалами, які мали найвищий уміст Al 37,35% [38]. Таким чином, порівняно з однополярним режимом було встановлено, що біполярний режим утворює неорганічний шар з однорідною та відносно щільнішою структурою [16]. Дослідження продемонстрували значне поліпшення компактності неорганічного шару, виготовленого на сплаві 2024Al, методом послідовного оброблення, що включає перехід від високого R_{pn} (6,0) до низького R_{pn} (0,9). Перехід через 20 хв процесу за $R_{pn} = 6,0$ до $R_{pn} = 0,9$ показав значну зміну характеристик мікророзряду, де середня поверхнева щільність мікророзрядів зменшилася з 1,12 мкм до 0,28 мм/м/с відповідно. Що більш важливо, такий перехід значно збільшив загальну товщину з ~ 70 мкм до ~ 109 мкм і знизив пористість із $\sim 13\%$ до $\sim 5\%$ через 50 хв ПЕО. Таке поліпшення пояснювалося накопиченням заряду, задіяним під час процесу, завдяки великій величині катодного чергування струму [30].



Проте, порівнюючи катодний та анодний струм у біполярному та однополярному режимах, що надаються субстрату CP-Mg за щільності струму 10 та 20 mA/cm , припустили, що катодний струм із біполярного режиму призведе до руйнівних розрядів через те, що електричне поле, яке генерується з негативним зміщенням, сприятиме міграції катіонів до підкладки [34]. Незважаючи на те, що було проведено низку значних досліджень з метою вивчення ефекту поточного режиму для пригнічення мікроструктурних дефектів неорганічного шару, результати все ще варіювали через відсутність установленого механізму для обговорення розбіжностей. Відповідно дослідження оптимального режиму струму та інших експериментальних змінних необхідні для оптимізації ролі анодних та катодних струмів під час оброблення ПЕО.

Окрім зміни поточних режимів, деякі дослідники зосередили увагу на кількох параметрах контролю поведінки плазмового розряду під покриттям ПЕО методом модифікації електролітів за допомогою додавання органічних та/або неорганічних добавок, а також контролю вихідних особливостей субстрату, таких як розмір зернистості й топографії поверхні [17]. Очікується, що додавання декількох неорганічних або органічних добавок до електроліту зменшить структурні дефекти, які неминуче виникають під час ПЕО за допомогою зміни характеристик плазмових розрядів [5]. Запропоновано нову стратегію модифікації поведінки плазми до компактності неорганічного шару додаванням різних концентрацій Na_3PO_4 як агента порозифікації у V_2O_5 -вмісний електроліт. Включення V_2O_5 сприяло збільшенню концентрації Na_3PO_4 . Як результат, під час використання найвищої концентрації Na_3PO_4 була розроблена менш пориста структура [21]. Крім того, група вчених повідомила, що додавання неорганічного комплексоутворювача, такого як Cu -етилендіамінтетраоцтовий (Cu-EDTA) для модифікації електролітного складу, виявляє зміну характеристик мікророзряду, що утворюється на поверхні сплаву Al під час ПЕО. Однорідні плазмові розряди, які розвиваються в Cu-EDTA ,

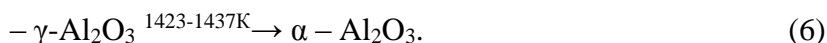
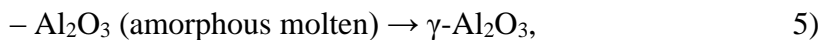


що містить електроліт, були пов'язані з однорідним розподілом електричного поля завдяки стабілізації подвійного електричного шару. Таким чином, м'який плазмовий розряд може підтримуватися, що призводить до утворення більш компактною структури [14]. Також повідомляється про інший підхід до контролю плазмових розрядів із використанням субстрату зі сплаву 6061 Al після очищення зерен до ПЕО (розмір зерен був вимірний ~ 1 мкм). Зразок із дрібнозернистою структурою показав різні характеристики плазмових розрядів порівняно з підкладкою, що має розмір зерен ~ 50 мкм за однакових експериментальних умов. Покриття, вирощене на субстраті з дрібнозернистою структурою, асоціювалося з меншою інтенсивністю та більш рівномірним розміром плазмових розрядів, що призвело до зменшення пористості на ~ 12 % та збільшення товщини покриття на ~ 39 % порівняно з аналогом із грубозернистою структурою [14]. Відповідно до цього результату на грубозернистому субстраті ($R_a = \sim 1$ мкм) сплаву AZ31 Mg із виразним краєм і стінкою пори утворюється покриття з помітними розрядними каналами, пов'язаними з інтенсивними мікророзрядами, що переважали в порожнині пори під час росту покриття. Таким чином, на поверхні виявився нерівномірний розподіл мікророзряду. З іншого боку, тонкий розподіл мікророзряду можна було зберегти на гладкій підкладці ($R_a = \sim 0,025$ мкм) за рахунок однорідного електричного поля, що призвело до утворення менш пористої структури без видимих розрядних каналів [9]. Підбиваючи підсумок, модифікація складу електроліту та стану субстрату є необхідними для зміни поведінки плазмового розряду, що може бути ефективним для мінімізації структурних дефектів, що утворюються під час ПЕО, де можна повністю уникнути складного процесу підбору параметрів струму.



3.2.2 Аморфність та кристалічність неорганічного шару

Неорганічний шар, утворений на поверхні анодної підкладки після ПЕО, зазвичай містив аморфні та кристалічні структури через різну швидкість охолодження під час його утворення [8]. Залежно від усіх складових частин, задіяних під час ПЕО, аморфна фаза зазвичай утворюється в умовах швидкого охолодження [17], тоді як утворення кристалічних фаз виникає внаслідок досягнення точок плавлення з подальшим повільним охолодженням плавлених продуктів у розрядних каналах. Наприклад, у субстраті на основі Al аморфний Al_2O_3 спочатку перетворювався на метастабільну фазу $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, перш ніж перетворювався на термодинамічно стабільну фазу $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ за температури в межах 1 073–1 473 К [21]. Походження фази $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ повинно бути прямим продуктом ПЕО або/і фазою кристалізації аморфної фази, як показано в рівняннях (5) та (6):



Відомо, що неорганічний шар, утворений на сплаві Al2214 Al у витриманому електроліті (1, 4, 8 год), продемонстрував збільшення частки кристалічного $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ з 35 до 43 % у внутрішньому шарі. Таке поліпшення пояснювалося плазмовими розрядами, де їх щільність на площу та одиницю часу під час процедури була зменшена з 220 см/с до 120×10^3 см/с, демонструючи короткочасний мікророзряд із меншими розмірами, оскільки електроліт витриманий до 8 год [6]. Попередній результат показав, що повністю аморфне покриття, виготовлене на сплаві AM50 Mg, виявляло вищу швидкість корозії, ніж ті, що містять як аморфну, так і кристалічну фази MgO , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ і Mg_2SiO_4 , через те що аморфний матеріал був нестійким за наявності корозійних іонів [38]. Таким чином, збільшення кількості кристалічних фаз було б ефективним



підходом для підвищення стійкості покриття в корозійному середовищі.

Існують дані, що неорганічний шар, який утворюється на β -Ті сплаві після покриття ПЕО за 350 В, складається з вищих кристалічних фаз порівняно з фазою менше ніж 200 В. Цей результат може бути пов'язаний із поведінкою мікророзряду під час ПЕО, яка демонструвала відносно інтенсивні розряди, що відбувалися в тих самих місцях. Такі повторні розряди можуть підвищувати місцеву температуру, ймовірно, спричиняючи утворення висококристалічних оксидів, таких як Al_2TiO_5 , $\alpha-Al_2O_3$ та $\gamma-Al_2O_3$ [31].

На додаток до зміни напруги багато зусиль було прикладено покращенню характеристик покриття шляхом регулювання режиму щільності струму під час процесу ПЕО. Як високі напруги, так і щільність струму, застосовані в процедурі ПЕО зазвичай приводили до збільшення інтенсивності плазмового розряду, що сприяло утворенню грубої та пористої мікроструктури. Проте використання високої щільності струму значно збагачувало б кількість кристалічної фази, оскільки інтенсивний розряд плазми сприяє включенню компонентів електроліту та перетворенню їх на кристалічну структуру. Дослідження неорганічного шару, вирощеного на $SrTi$ в результаті дії ПЕО за допомогою варіювання електролітного складу, показало збільшення кількості кристалічного рутилу. Вміст рутилу становив 27,3; 29,2; 41,6 та 32,2 % для покриттів, виготовлених у фосфатному, боратному, цитратному та силікатному електроліті відповідно. Учені виявили, що фазове перетворення було результатом високої місцевої температури та низького теплового градієнта, спричиненого високою інтенсивністю та щільністю мікророзрядів під час ПЕО [39]. Зовсім недавно з'явилися дані про збільшення кристалічності покриття за різної щільності струму, наприклад, 30, 40, 50, 60, 80, 100 та 120 мА/см [40]. Було очевидно, що широкий пік був виявлений під кутом $\sim 2\theta$ в діапазоні від 13° до 40° , переважно в даних, взятих із покриття, обробленого за щільності струму



нижче ніж 50 мА/см, що свідчить про значну частку аморфної фази, яка показала перекривання піків. Ідентичний результат одержано й іншими групами вчених. Відсоток кристалічної площі для зразків, оброблених за 30, 80 та 120 мА/см, оцінювався відповідно 18, 56 та 64 %. Ці результати були підтверджені аналізом ТЕМ, який забезпечив обрані схеми дифракції ділянок. Збільшення частки кристалічної фази в покритті за рахунок збільшення щільності струму може бути пов'язане з вищою швидкістю включення видів аніонів з електроліту. Варто зазначити, що хоча кількість кристалічної структури в цьому покритті вища, ніж у попередніх покриттях, кристалічна фаза зразка з найвищою щільністю струму, найімовірніше, буде розпорошена на всій аморфній фазі [41].

Трансформація аморфного до кристалічного може відбуватися за допомогою таких двох механізмів: 1) надлишок тепла, що виникає внаслідок розряду, забезпечує енергію, необхідну для фазового перетворення в аморфних, твердих областях, що оточують розрядні канали; 2) надлишок тепла може зменшити швидкість охолодження розплавленого матеріалу в розрядних каналах, сприяючи його кристалізації. Формування та еволюція фазових складів покриттів, безсумнівно, впливає на морфологічні особливості покриттів.

3.3 Фазовий перехід

Характеристики мікророзрядів, згадані в попередньому розділі, відіграють ключову роль у формуванні та властивостях утворюваного неорганічного шару, впливаючи на процес спікання, кристалізацію та фазове перетворення. Коротке пояснення фазового перетворення, що супроводжує процес ПЕО Mg, Al, Ti та їх сплавів, з урахуванням електричних параметрів, складу електроліту та подальшого оброблення ПЕО буде обговорено далі.



3.3.1 Фазовий перехід неорганічного шару Mg-сплаву

Електрохімічні реакції, що відповідають за зовнішній ріст, включали розчинення субстрату Mg, утворення Mg(OH)₂ та реакцію його дегідратації з утворенням MgO [12]. Різноманітні основні реакції, що відбувалися під час ПЕО сплавів Mg/Mg, перелічені так:



Під час ПЕО інтенсивні розряди плазми на межі розділу між електролітом та неорганічним шаром сприяли зовнішньому зростанню неорганічного шару, як описано в рівняннях. (7) - (9). Вважається, що дифузія кисню відповідає за внутрішній ріст шару, що підлягає закону Фіка [2]. Зважаючи на перший закон дифузії Фіка, швидкість дифузії атомів або іонів у матеріалі залежить від коефіцієнта дифузії (D) та температури, як показано в рівнянні (10):

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{Q}{RT}\right), \quad (10)$$

де D_0 – константа для даної системи (0,000043 см/с для дифузії O в MgO); Q – енергія активації (82 100 кал/моль для дифузії O в MgO); R – газова константа (1,987 кал/моль/К); T – температура (К).

Характеристики внутрішнього та зовнішнього шарів Mg-сплаву після ПЕО залежать від електричних параметрів і електролітного складу. Проведені дослідження кристалічності сплаву AZ91 Mg, обробленого ПЕО, в електроліті на основі фосфатів та силікатів. Неорганічний шар містив внутрішній шар, де аморфні структури були очевидними. З іншого боку, зовнішній



шар складається в основному з кристалічної структури, про що свідчить кільцевий малюнок сильної інтенсивності. Індексуння картини SAED зовнішнього шару підтвердило, що зовнішній шар складався з кристалічного MgO [9].

Утворення MgO зі субстрату Mg спочатку сприяло формуванню аморфної структури. Далі, повторюваний процес плавлення-затвердіння під час ПЕО дозволив аморфному перетворитися на кристалічні структури. Це явище було більш вираженим у зовнішньому шарі порівняно з внутрішнім шаром завдяки більш тривалому впливу плазмових розрядів на поверхні зразків [34]. Отже, внутрішній шар ПЕО-покриття містив аморфну структуру, тоді як зовнішній шар мав кристалічну структуру.

З іншого боку, були задокументовані інші результати. Зовнішній шар в основному містив аморфну структуру, тоді як внутрішній шар містив кристалічну структуру. Вважалося, що аморфна структура зовнішнього шару є результатом швидкого затвердіння розплавлених оксидів за допомогою холодного електроліту. Внутрішній шар, який не був у безпосередньому контакті з холодним електролітом, тверднів відносно повільніше і мав довший час для перетворення на кристалічний. Результати були підтверджені на сплаві AJ62 Mg та на сталі з алюмінієвим покриттям [43].

Добре відомо, що вищі корозійні властивості неорганічного шару на сплаві Mg унаслідок ПЕО пов'язані з високими фракціями MgO, однак велика частка Mg(OH)₂ зазвичай виявляється в суміші з MgO. Було зроблено кілька спроб поліпшити фракцію MgO або зменшити частку Mg(OH)₂ в неорганічному шарі, включаючи оптимізацію електролітного складу, електричних параметрів та доочищення після процесу ПЕО. Дослідження показали, що фракція MgO підвищується із збільшенням вмісту KOH з 0,09 М до 0,27 М [38]. Завдяки цьому захист від корозії значно покращився порівняно із захистом із низькою концентрацією KOH.



Такого вдосконалення можна також досягти, збільшивши частоту струму під час ПЕО з 60 Гц до 2 000 Гц, спричиняючи зміну поведінки мікророзрядів [19]. Середній розмір мікророзрядів зменшувався разом із швидким переходом між анодним та катодним імпульсами під час процесу ПЕО, індукуючи утворення неорганічного шару з низькою пористістю та дрібними мікропорами. Що ще важливіше, кількість розрядних каналів, яка була подібна до розряду типу В, зменшувалась із збільшенням частоти струму з 60 Гц до 2 000 Гц [35]. Це було переважно пов'язано з тим, що інтенсивність мікророзрядів зменшувалась із збільшенням частоти струму, і, отже, більшість розрядів утворювалися на межі поділу між електролітом і шаром покриття. Тому вибір високої частоти був би бажаним для отримання однорідних шарів покриття з меншою кількістю мікропор і розрядних каналів. За допомогою XPS-аналізу пікова інтенсивність MgO, обробленого за частоти струму 2 000 Гц, була найвищою серед інших умов. Ці явища були пов'язані з дегідратацією Mg(OH)₂ та з утворенням MgO, що було полегшено більшою мірою під час використання поточної частоти 2 000 Гц.

Проведено відпалювання за 423 К після процесу ПЕО. В результаті процес зневоднення полегшується й отримується більше фракції MgO. Однак відпалювання за температури вище ніж 423 К може ініціювати мікротріщини через значну зміну об'єму, що виникає внаслідок процесу дегідратації [27].

За наявності електролітних добавок, таких як силікат, фосфат й фтор, виникає ймовірність утворення інших сполук під час ПЕО. Як аморфні, так і кристалічні Mg₂SiO₄, Mg₃PO₄ були знайдені здебільшого в зовнішній частині неорганічного шару, тоді як MgF₂ – в усій товщині покриття [42]. Таке рівномірне включення іонів F⁻ в усій товщині покриття можна віднести до їх природної величини, яка, як відомо, одна з найменших у періодичній системі елементів. Рівномірне поглинання іонів F⁻ було очевидним, адже MgF₂ був виявлений не лише у зовнішньому, а й у внутрішньому шарі покриття [34]. Ці результати добре узгоджуються з висновками інших дослідників



з використанням як мікро-, так і наночастинок, показуючи, що нанорозмірні частинки мають більш рівномірний розподіл порівняно з розподілом мікророзмірних частинок [27].

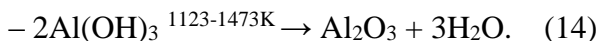
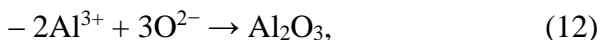
Недавнє дослідження групи вчених засвідчує, що силікатні домішки з електролітів, крім того, що ініціюють утворення нової фази Mg_2SiO_4 , індукують генерацію плазмових розрядів, залишаючи «відбитки пальців» по краю мікропор, де локалізуються домішки [43]. Поглинання таких домішок було розпочато впродовж перших декількох секунд анодного окислення. Ці домішки виводять рівень енергії нижче від вихідного значення MgO , таким чином, за сильного електричного поля цей зазор буде легко перевищуватися, що спричиняє ударну іонізацію. У результаті кількість високоенергетичних електронів збільшувалося, що призвело до руйнування неорганічного шару і супроводжувалося лавинними розрядами плазми. Як наслідок, значно покращилася кристалічність області, збагаченої домішками.

Підсумовуючи, хоча MgO як основна складова неорганічного шару, отриманого після ПЕО на Mg та Mg -сплавах, має лише одну фазу, яка не могла бути перетворена на іншу фазу; однак багато чого можна зробити для модифікації покривних конструкцій відповідно до вимог щодо застосувань. Дегідратація $Mg(OH)_2$ методом регулювання електричних параметрів та/або проведення відпалювання після обробки виявилася ефективною для підвищення відносної частки MgO в неорганічному шарі [42]. Що ще важливіше, можливе утворення нових цільових сполук, коли під час ПЕО до електролітів входять відповідні добавки, наприклад Mg_2SiO_4 та Mg_3PO_4 , використовуючи силікат, фосфат-солі відповідно.

3.3.2 Фазовий перехід неорганічного шару Al-сплаву

Послідовні електрохімічні реакції, що відбуваються під час ПЕО на сплавах Al/Al:





Контактуючи з електролітом під час ПЕО субстрат Al починає дисоціювати, утворюючи іони Al^{3+} , як показано в рівнянні (11). За наявності достатньої кількості іонів кисню буде полегшено безпосереднє утворення Al_2O_3 (рівняння (12)). В іншому разі та здебільшого він реагує з великою кількістю гідроксид-іонів, утворюючи $\text{Al}(\text{OH})_3$ та за подальшої дегідратації утворює Al_2O_3 (рівняння (11)–(14)).

Загалом, альфа (α) та гамма (γ) Al_2O_3 є найбільш домінуючими фазами, одержаними після ПЕО Al та його сплавів. Альфа – це стабільна фаза Al_2O_3 із найвищою температурою плавлення (2 323 K) і чудовою твердістю завдяки структурі, що складається з аніонів кисню в гексагональних щільно упакованих шарах із катіонами, що займають октаедричні ділянки. Гамма, навпаки, являє собою метастабільну фазу Al_2O_3 , що складається з шарів кубічних щільно упакованих аніонів кисню з катіонами в октаедричних і тетраедричних ділянках, що перетворюються на α - Al_2O_3 під час нагрівання в діапазоні температур 1 073–1 473 K [43].

На основі проведених досліджень типовим анодним перетворенням окису алюмінію буде γ - δ - θ - α із підвищенням температури. Хоча було відомо, що α - Al_2O_3 є найбільш стабільною фазою, проте здебільшого було виявлено, що γ - Al_2O_3 є основним компонентом неорганічного шару після ПЕО на Al та його сплавах [43]. Можливо, це пов'язано з високою швидкістю загартування, індукованого електролітом, яке, за оцінками, становило $3,3 \times 10^7$ K/с, що перешкоджає подальшому перетворенню γ - Al_2O_3 на інші стабільні фази [32].

Перетворення $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ на $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ передбачало як перебудову катіонів, так і аніонів, яка відбувалася лише за високої температури. Виявлено, що діапазон температур 1 323–1 473 К сприяв кінетиці перетворення γ - на $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [5]. Незалежно від складу електроліту $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ є домінуючим компонентом, виявленим у зразках Al, оброблених ПЕО [17]. За наявності електролітичних добавок, таких як бензоат натрію (NaBz) та комплексоутворювачів, частка $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ значно підвищена завдяки повільній швидкості охолодження, яка виникає внаслідок низької шорсткості поверхні, що стримує легше перенесення теплової енергії від поверхні субстрату до електроліту. Крім того, повідомляється, що збільшення щільності струму, робочого циклу та часу покриття сприяють підвищенню частки $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [6].

Проведене дослідження області поблизу межі розділу між субстратом та неорганічним шаром, що включає внутрішній і зовнішній шари [19]. Були визначені дві основні області внутрішнього шару, підшар 1 і 2. Підшар 1 показав відносно компактну аморфну структуру, тоді як для підшару 2 характерна пориста структура, що включає аморфні та нанокристалічні структури. Підшар 3, що належав до зовнішнього шару, мав нанокристалічні структури, розмір зерен яких був у межах 50–80 нм. Показники обох SAED-моделей кристалічних зерен у внутрішньому та зовнішньому шарах підтвердили належність $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. З іншого боку, коли під час ПЕО додавали Na_2WO_4 , $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ був домінуючою складовою в неорганічному шарі [28], що, як вважалося, було пов'язано із споживанням енергії плазми під час поглинання електролітів; таким чином, для фазового переходу γ -до $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ було використано менше енергії. Інші сполуки, такі як муліт ($3\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$) та фосфат Al (AlPO_4), можуть утворювати під час ПЕО Al, коли необхідні сполуки, такі як SiO_3^{2-} та PO_4^{3-} , були в електроліті [41]. Муліт утворювався за температури $> 1\,200\text{ K}$ шляхом зародження та росту неорганічного шару, який включав реакцію між матрицею Al_2O_3 та свіжоутвореними домішками SiO_2 , що призводить до алюмінієво-кремнієвого розплаву. Завдяки повторюваним циклам іскроутворення /



згасання мікророзрядів, які, як відомо, з'являлися в тому самому місці [38], алюмінієво-кремнієвий розплав поступово перетворювався на муліт. Збільшення вмісту іонів SiO_3^{2-} в електроліті сприяє утворенню складової муліту. Виявлено, що цей неорганічний шар на основі муліту має властивості теплових бар'єрів ($K \approx 0,5$ Вт/м/К) порівняно з чистою матрицею з окису алюмінію ($K \approx 2$ Вт/м/К) [34]. З іншого боку, утворення муліту значно зменшилося в разі включення наночастинок TiO_2 , що перешкоджало доступу SiO_2 до матриці Al_2O_3 . Таке зменшення може бути компенсовано збільшенням фракції Al_2O_3 та кількості частинок TiO_2 в неорганічному шарі [6].

На підставі проведених досліджень виявлено, що силікатний електроліт сприяє утворенню $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, тоді як фосфатний електроліт сприяє утворенню $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ [27]. Муліт та AlPO_4 були виявлені як побічні продукти зразка ПЕО, обробленого силікатним та фосфатним електролітами, відповідно. На відміну від муліту AlPO_4 , який мав низьку теплопровідність, спричиняє нагрівання підшарового покриття (не для верхнього шару), що призводить до перетворення γ - на $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Отже, значного збільшення $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ не спостерігалось, коли спочатку утворений AlPO_4 додатково оброблявся силікатним електролітом, оскільки шар, що містить AlPO_4 , накладався мулітовим шаром як верхній шар. На відміну від цього, зразок після оброблення ПЕО з використанням силікатно-фосфатних електролітів згодом продемонстрував більшу частку $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ порівняно з фосфатно-силікатним аналогом.

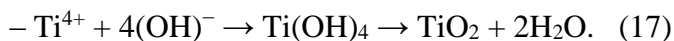
Підбиваючи підсумок, Al_2O_3 як основний компонент неорганічного шару після ПЕО на Al та його сплавах може бути перетворений з $\gamma\text{-}\delta\text{-}\theta$ на фазу $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ методом модуляції електричного параметра, а саме збільшенням щільності струму та часу покриття або, методом модифікації електролітного складу, а саме використання електроліту на основі силікату замість електроліту на основі фосфату. Крім того, може бути утворена нова сполука за рахунок додавання відповідних добавок під час процесу ПЕО. Зазвичай за наявності добавок або нових сполук



фазова трансформація γ - до α - Al_2O_3 буде пригніченою [35]. Однак в окремих випадках можливий інший результат, коли повільна швидкість охолодження сприяє перетворенню γ - на α - Al_2O_3 [20].

3.3.3 Фазовий перехід неорганічного шару Ті-сплаву

Послідовні електрохімічні реакції під час утворення неорганічного шару на сплавах Ті/Ті внаслідок ПЕО наведені в рівняннях. (15) – (17):



У разі з Ті виявлено, що напруга займання ініціюється за вищої напруги, ніж напруга Al та Mg, через його високий пасивний потенціал. Наприклад, для вирощування неорганічного шару на Ті використовувалися дуже високі щільності струму 300–900 мА/см, тоді як менша щільність струму 100 мА/см зазвичай використовується в ПЕО із сплавів Al та Mg [37].

Основними структурами TiO_2 є анатаз і рутил. На відміну від анатазу з більш високою об'ємною щільністю, рутил демонстрував вищу хімічну стабільність і твердість [18]. Таким чином, рутил більш бажаний для застосувань, де основний інтерес становлять такі властивості, як зносостійкість та корозійна стійкість. З іншого боку, анатаз був запропонований до використання для біоматеріалів та біоімплантантів завдяки їх здатності стимулювати ріст кісткових клітин [39]. Анатаз утворювався на ранній стадії ПЕО, а зі збільшенням температури перетворився на рутил за температури $\sim 1\ 188\ \text{K}$ [21].

На основі характеристик щільності мікропор та кристалічності неорганічного шару було виявлено три різні шари:



щільний, тонкий (~ 70 нм) нанокристалічний шар (SL-I), середній шар із сумішшю аморфного і нанокристалічних зерен (SL-II) та верхній аморфний шар [32]. Аморфний шар над покриттям утворився внаслідок швидкого затвердіння холодного електроліту, тоді як підшар мав більше часу для затвердіння після згасання місцевих плазмових розрядів, що призводило до утворення кристалічних зерен. Змінюючи електролітний склад із використанням $K_4P_2O_7$ та K_3PO_4 , неорганічний шар виявляв різні характеристики, де з розчину K_3PO_4 отримували більше рутилової фази [36]. Це явище пояснюється тим, що плазмові розряди накладали більшу теплову енергію в неорганічний шар під час процесу ПЕО в електроліті K_3PO_4 . На відміну від цього частина теплової енергії може бути використана для дисоціації іонів $P_2O_7^{4-}$ в іншому стані, запобігаючи подальшому фазовому перетворенню.

Досліджено вплив електричних параметрів на трансформацію під час ПЕО Ti та його сплавів в електроліті на основі фосфату [40]. Використовували чотири різні щільності струму: 100, 150, 200 та 250 мА/см. Результати показали, що зразок, виготовлений за 100 мА/см, виявляв найвищу частку анатазу, високу шорсткість, із середнім розміром пор ~ 2 мкм, що вважалося умовою яка найбільше підходить для стимулювання біоактивності. Крім того, за вищезазначених умов нової сполуки не було виявлено.

В алюмінатних розчинах утворювався Ti-алюмінат, тоді як у силікатних та фосфатних електролітах матриця TiO неохоче взаємодіяла з різновидами електролітів, утворюючи нові сполуки. Частки фаз анатазу та рутилу в неорганічному шарі обчислюють за формулою в рівнянні (18) [43]:

$$- X_R = \frac{1}{1+0.8(I_A/I_R)}, \quad (18)$$

де I_A та I_R – характерні пікові інтенсивності анатазу та рутилу відповідно.

Нещодавно виявлено, що додавання аніонів борату ($B_4O_7^{2-}$), силікату (SiO_3^{2-}) та цитрату ($C_6H_5O_7^{3-}$) призвело до швидкого та легшого утворення неорганічного шару на ранній стадії анодного окиснення, а також фазове перетворення з анатазу на рутил [31]. Рентгенографічний аналіз засвідчив, що швидкість фазової трансформації була позначена в порядку цитрат > силікат > > борат, що відповідало характеристикам плазмових розрядів та відповідній термічній історії, що супроводжували ріст неорганічного шару в кожній пробі. Поки SiO_3^{2-} індукував утворення більшої кількості дрібних мікропор, додавання $B_4O_7^{2-}$ і $C_6H_5O_7^{3-}$ зменшувало пористість неорганічного шару. На відміну від анатазу та рутилу брукіт як один із поліморфів TiO_2 не був ідентифікований після ПЕО, ймовірно, через низьку температуру трансформації брукіторутилу 773–873 К, таким чином, більша частина брукітів трансформувалася в інші фази [35]. Проте в інших дослідженнях виявлено структуру брукіту в усіх зразках, оброблених ПЕО, в яких використовується електроліт на основі фосфату з частотою струму та робочим циклом 1 000 Гц і 40 %, а напруга коливається від 350 В до 500 В [39].

Анатаз та рутил є важливими фазами TiO_2 завдяки характерним їм властивостям. У структурно-корозійному застосуванні рутилова фаза є дуже затребуваною, але в біомедичних застосуваннях анатазна фаза є більш корисною. Перетворенню анатази на рутил сприяло підвищення щільності струму, а також використання в електролітній системі під час процесу ПЕО електролітних добавок, таких як силікат і борат. Утворення нових сполук у розчинах алюмінату було більшим, ніж в електроліті на основі силікату або фосфату, що, ймовірно, було обумовлено вищою енергією активації.

3.4 Роль неорганічних частинок

Наночастинки вже давно використовуються в електролітах під час ПЕО для зміни як мікроструктур, так і складу неорганічного шару. Однак механізм включення все ще перебуває на стадії обговорення, в деяких випадках без переконливих доказів. Нижче перелічені найбільш цитовані теорії, визначені провідними дослідниками [6]:

1 Наночастинки накопичуються в мікропорах, де виверження розплавленого оксиду під час плазмового розряду може викинути наночастинки [12].

2 Безперервні мікророзряди затримують наночастинки всередині розплавлених оксидів [3].

3 Електрофоретична сила рухає наночастинки на поверхню анода [20].

4 Висока температура плазмового розряду локально випаровує електроліт поблизу поверхні розділу субстрат-електроліт, залишаючи наночастинки прикріпленими до поверхні покриття [5].

5 Плазма плавить наночастинки (частково / повністю), які в подальшому поєднуються з розплавленими оксидами субстрату, утворюючи нові сполуки [42].

На відміну від загальної теорії, згідно з якою електрофоретичний рух відіграє значну роль у включенні частинок, повідомлено про можливість недостатньої швидкості переміщення частинок досить далеко до поверхні анода, обчислюючи ефективний чистий заряд, дзета-потенціал та проникність вакууму та електроліту [41]. Приблизно підраховано, що кінцева швидкість становить приблизно 7 мкм, що було б пропорційно перетягуванню частинок із невеликою часткою мікрона. З іншого боку, вчені припускали, що включенню сприяло змітання підвішених частинок у розряді відразу після колапсу плазми.

Була висунута альтернативна теорія, що ґрунтується на рентгенівських томографічних зображеннях, групою



дослідників, які оцінили обсяг електроліту, що надходить до розрядних каналів під час розрядів плазми [38]. Розміщення електролітів у порах як частина циклу розряду супроводжувалося б розширенням і подальшим колапсом плазмових бульбашок. Розрахунок проводили із застосуванням формули, показаної в рівнянні (19):

$$- V \approx \frac{\pi D^2 L}{4}, \quad (19)$$

де D і L – діаметр і довжина циліндра (пори).

Імітуючи концентрацію частинок до 4 г/л, загальна маса частинок, що надходять до циліндра, становила б приблизно 10^{-10} г. Проте згідно із спостереженнями кількість частинок збільшується із збільшенням товщини покриття [34].

Однак механізм, що ґрунтується на електрофоретичній силі, є однією з найбільш досліджуваних теорій. З огляду на це, коли подається електричний струм, електрофоретична сила, яка позначена символом ζ , рухає наночастинки до електрода з протилежним зарядом. Значення ζ зміщується в бік негативної області зі збільшенням рН, що надає їм більшої рушійної сили для міграції від об'ємного електроліту до поверхні електрода. Включення наночастинок змінить як мікроструктуру, так і склад неорганічного шару. Такі зміни розпочинались уже на ранній стадії ПЕО. Основна фаза у верхній та проміжній областях неорганічного шару перетворюється з кристалічної на аморфну фазу [41]. Крім того, невеликі за розміром частинки (наночастинки SiO_2) плавляться, змішуються з іншими компонентами, і це призводить до вищої частки загальної аморфної фази [28]. Незважаючи на те що дослідження щодо включення частинок уже було проведене, його результати більше зосереджувались на мікроструктурних та композиційних змінах, спричинених включенням наночастинок. Фундаментальна основа механізму включення, що використовують наночастинки

під час ПЕО, для мікроструктурних змін неорганічного шару вимагає подальших досліджень.

3.4.1 Роль оксиду металу

Для модифікації мікроструктури неорганічного шару під час ПЕО за допомогою інертних та реактивних компонентів використовувалися різні оксиди металів. Загалом, реактивне включення спричинило істотні зміни мікроструктур більше, ніж інертне включення, хоча здебільшого випадків обидва види викликали утворення щільних мікроструктур [23]. Оксиди металів із високими температурами плавлення часто зазнавали інертного включення там, де вони входили до вихідного стану; таким чином, окрім структурних змін, склад неорганічного шару, що виникає в результаті утворення нової сполуки, є менш опрацьованим. Оксиди металів з низькими температурами плавлення; з іншого боку, легко вступали в реакцію з матрицею окису алюмінію (у разі Al та його сплавів), утворюючи нову сполуку, що має відмінну характеристику від її матриці. Однак однакові наночастинки можуть зазнавати різних механізмів поглинання залежно від електричного параметра, складу електроліту та початкового стану наночастинок, що використовуються.

Відомо, що висока щільність струму полегшує появу реактивного включення, тоді як менша щільність струму викликає появу інертного включення. Наприклад, вивчали наночастинки ZrO_2 на сплавах Mg, але використовували різну щільність струму – відповідно 50 і 200 mA/cm^2 ; як наслідок, отримали утворення нової сполуки $Mg_2Zr_5O_{12}$ через більшу кількість теплової енергії, що виникає внаслідок високої щільності струму [16]. Така тенденція була підтверджена висновками інших вчених щодо Mg сплавів із використанням різних наночастинок [15].

Окрім електричних параметрів, склад електроліту також істотно сприяв характеру поглинання частинок з електроліту.



Відомо, що наночастинки ZrO_2 в силікатному електроліті спричинюють лише інертне включення, де полегшено фазове перетворення з моноклонного на тетрагональний ZrO_2 [26]. З іншого боку, в однаковому стані з використанням фосфатного електроліту було виявлено $Mg_2Zr_5O_{12}$ через реакції між наночастинками MgO та ZrO_2 . Температура утворення $Mg_2Zr_5O_{12}$ в інтервалі температур 2 123–2 373 К дозволяє припустити, що температура неорганічного шару в електроліті на основі фосфатів була рівною або вищою, ніж ці значення, тоді як у силікатній системі була нижчою, ніж вищезазначені [27].

Кілька дослідницьких груп вивчали вплив розміру частинок на характер включення під час ПЕО. Дослідження використання як мікро-, так і нанорозмірних частинок SiO_2 на сплаві Mg після ПЕО показало наступні результати [34]. Нанорозмірні частинки суттєво змінили мікроструктуру таким чином, що це призвело до більшої компактності завдяки рівномірному розподілу частинок порівняно з аналогом мікророзмірних частинок. Більше того, з відображення EDS та підкріпленого рентгенівськими піками, було видно, що частка SiO_2 в неорганічному шарі була вищою за використання нанорозмірних частинок. Це пояснювалося тим, що дрібні частинки легше рухались до поверхні електрода і згодом рівномірно вбудовувалися через поверхню неорганічного шару. Цікаво, що за допомогою XRD-аналізу було виявлено більшу кількість SiO_2 у мікророзмірах, що містяться в електроліті. Це може бути пов'язано з особливостями поглинання, утворюється велика сукупність мікророзмірних частинок через дефекти покриття; в результаті вони включені як початкова фаза.

З іншого боку, нанорозмірні частинки були більш однорідно включені в неорганічний шар, що спричинило реактивне включення, де вони зазвичай утворювали склоподібну структуру (аморфну), яка має нижчу температуру плавлення. Оскільки цей шар плавиться і поєднується з MgO , його наявність виявити важко як у вихідній фазі, так і у кристалічній, отже, проведені рентгенограми не показували виявлення SiO_2 .



Більше того було виявлено, що структура матриці MgO змінюється від кристалічної до аморфної фази [24]. Згідно з даними досліджень, як фосфат, так і силікат в електроліті на лужній основі спричинюють утворення кристалічного неорганічного шару.

Численні дослідницькі групи повідомляли про включення наночастинок до Al та його сплавів за допомогою ПЕО. Al₂O₃, який був основною складовою фазою покритого ПЕО Al та його сплавів, був широко відомий своїми характеристиками, такими як твердість та хімічна стабільність за помірної та високої температури, особливо для фази α-Al₂O₃. Доповнення матриці Al₂O₃ наночастинами металоксиду було необхідним для поліпшення як механічних, так і трибологічних властивостей.

Включення більше ніж двох типів наночастинок до одноступеневого процесу ПЕО є широко доступним. Було виявлено синергічну поведінку, коли суміш двох стабільних оксидів SiO₂ та ZrO₂ була включена в шар Al₂O₃ під час ПЕО, що відрізнялося від окремого включення [42]. Коли SiO₂ або ZrO₂ вбудовуються окремо в два різні зразки, обидва види наночастинок спричиняють зменшення пористості та збільшення товщини покриття. Наночастинки SiO₂ переважно вбудовувалися в мікропори, які пізніше накопичувались у вигляді крихтоподібних структур, що ущільнюють мікропори. З іншого боку, наночастинки ZrO₂ вбудовувалися в мікротріщини та утворювали крихтоподібну структуру. Синергія між двома різними наночастинками як блокатором мікропор та заповнювачем тріщин була очевидною під час використання обох наночастинок. Із зображень поперечного перерізу неорганічний шар із вмістом ZrO₂ демонстрував меншу кількість розрядних каналів, хоча він містив дрібні мікропори в середній частині зовнішнього шару, де в разі неорганічного шару, що містить SiO₂, такого не було.

Досліджено ще одне подвійне включення з використанням двох різних станів добавок: один як оксид металу, а інший – як сіль. Повідомлено про використання наночастинок TiO₂ та солі Na₂MoO₄ під час процесу ПЕО на сплаві Al [20]. Як відомо,



перший компонент не дисоціює в електролітах, тоді як другий дисоціює на катіони та аніони. Така поведінка може спричинити різні явища включення під час поглинання видів електролітів. Під час картографування елементів EDS було підтверджено, що слід Mo був більш рівномірним і розподіленим на всій товщині покриття, тоді як слід Ti був виявлений нерівномірно, концентрований у дефектах покриття. Це означало, що аніон із солі вбудовувався легше порівняно з зарядженими наночастинками.

Загалом включення наночастинок до матриці TiO_2 переважно спрямоване на підвищення оптичних, електричних або біологічних властивостей за допомогою механізму легування. Було проведено кілька важливих досліджень легування матриці TiO_2 наночастинами за допомогою ПЕО, хоча результати, ймовірно, не будуть ідеальними, прогрес постійно триває [37]. Наприклад, виявлено, що наявність Fe_2O_3 може сильно вплинути на поверхневі властивості неорганічного шару після ПЕО, де морфологія поверхні була відносно рівною [35]. Незважаючи на помітну різницю щодо товщини покриття, на додаток до високих фракцій рутилової фази на зображеннях поперечного перерізу зразка, утвореного в Fe-вмісному електроліті, не виявлено мікропор та порожнин. Цікаво, що, як повідомлялося в попередньому дослідженні, ширина смуги, яка відображала б фотокаталітичну активність, не залежала від морфології поверхні [31]. Таким чином, роль Fe_2O_3 на матриці TiO_2 була домінуючою, щоб спричинити зрушення значення ширини забороненої зони до точки $\sim 2,57$ eV.

Відомо, що характеристика поверхні матриці TiO_2 , збагаченої ZrO_2 , викликає легше осадження кісткоподібної структури порівняно з такою без додавання ZrO_2 . Причини полягали в двох аспектах: 1) ZrO_2 спричинює утворення високої шорсткості поверхні, що корисно для осадження апатиту; 2) ZrO_2 є високосумісним із біоміметичним апатитом, який відкладається завдяки імерсії у розчин імітованої рідини тіла (SBF) [30]. Згідно з SAED-аналізом як піки ZrO_2 , так і ZrTiO_4 були доступні в

неорганічному шарі, що означає, що як активні, так і інертні компоненти співіснують разом.

Завдяки наступній роботі тієї самої наукової групи було встановлено, що $t\text{-ZrO}_2$ здебільшого є вихідним станом у внутрішній частині неорганічного шару, тоді як нову сполуку, ZrTiO_4 , можна було побачити лише в зовнішньому шарі [34]. Було припущено, що плазма з високою температурою може спричинити термоелектричну консолідацію між матрицею TiO_2 та наночастинками $t\text{-ZrO}_2$, де їх можна розплавити локально для утворення ZrTiO_4 .

3.4.2 Роль частинок вуглецю

Матеріали на основі вуглецю, такі як графен та вуглецеві нанотрубки (CNT), давно розглядаються в галузі ПЕО завдяки їх чудовим механічним властивостям та електропровідності [40]. Графен, що був відомий своїм низьким тертям, застосовувався в електролітній системі під час ПЕО на сплаві Ti-6Al-4V [37]. За наявності аніонного сурфактанту ζ значення графіту було зміщено в негативну область (16,5 мВ), що ще більше полегшило включення. За допомогою аналізу XPS було показано, що графен добре взаємодіє з матрицею TiO_2 через зв'язки Ti-C та C-O . Незважаючи на те, що неорганічний шар був дещо тонший за наявності графену, розмір мікропор був меншим та рівномірнішим [27].

Нещодавно задокументовано включення наноліста графену до неорганічного шару, виготовленого на сплаві Al за допомогою ПЕО на основі силікатно-фосфатного електроліту [20]. Мікропори та тріщини ефективно герметизувалися графеном, який згодом накопичувався на покритті завдяки взаємодії укладання π - π . За таких обставин значно покращуються як твердість, так і корозійна стійкість неорганічного шару. Графен також сприяв катодному захисту, спричиняючи реакції окиснення, що збільшує стійкість до корозії.



З іншого боку, CNT використовували й інші групи вчених під час ПЕО сплавів Al та Mg. Неорганічний шар із додаванням CNT мав тонку і щільну структуру, що в період теплопровідності і зменшувала діелектричний ефект матриці MgO, яка перешкождала теплопровідності. Збільшення теплового потоку, мабуть, було зумовлене збільшенням теплопровідності за рахунок наявності CNT, низької товщини покриття та високої емісійності. Додавання CNT істотно сприяло випромінюванню в діапазоні 5–8 мкм, вимірюваному за температури 373 К [35]. З іншого боку, CNT також використовувався для поліпшення фотокаталітичних властивостей матриці TiO₂ [34].

Відомо, що включення багатостінних вуглецевих нанотрубок (MWCNT) на сплав Al за допомогою ПЕО покращує компактність, а також зменшує мікродфекти в неорганічному шарі [31]. У результаті антикорозійні властивості значно покращилися. Включення алмазного порошку під час ПЕО покращує як твердість, так і зносостійкі властивості сплаву Al [24]. З додаванням алмазних частинок 6 г/л морфологія покриттів була змінена від відносно гладкопористих структур із численними мікротріщинами до грубощільних структур із значним зменшенням мікропор.

3.4.3 Роль інших частинок

Керамічні частинки, такі як SiC, Si₃N₄, або полімер, такий як політетрафторетилен (PTFE), зазвичай вбудовуються в оксидний шар завдяки інертному включенню [25]. З іншого боку, (Hyaluronic acid) HA може зазнавати частково реактивного включення, за умови, що теплової енергії було достатньо для полегшення розщеплення HA. Відомо, що включення порошку HA під час ПЕО на сплав AZ31 Mg супроводжувалося частковою дисоціацією HA до β-трикальцію фосфату (β-TCP), що, як вважали, було обумовлено низькою температурою розщеплення HA ~ 973 К [27].



Цікаво, що вдалося успішно розробити товстий шар НА з меншою кількістю забруднень (із побічних реакцій) на сплавах Ті, використовуючи виключно розчин КОН порівняно з розчином K_3PO_4 [31]. За допомогою XRD-аналізу неорганічного шару в електроліті, що містить лише КОН, виявлено, що такий шар НА мав дуже подібну картину дифракції до чистої НА, тоді як результати EDS показали, що елементи Са і Р були виявлені в усій товщині покриття, із співвідношенням Са/Р, подібним до чистої НА. Ці результати свідчать про те, що товстий шар НА був успішно розроблений без втручання інших видів електролітів.

З іншого боку, SiC значно покращив товщину неорганічного шару. Нещодавно вивчено вплив Si_3N_4 із трьома різними розмірами частинок $\sim 0,02$ мкм, $0,1-0,8$ мкм та $1-5$ мкм на Mg-сплав за допомогою ПЕО [33]. Частинки Si_3N_4 були інертно включені і рівномірно розподілені в матриці MgO. На жаль, вони не впливали на компактність неорганічного шару після ПЕО і мали тенденцію виявляти негативні ефекти в разі збільшення концентрації; таким чином, захист від корозії не був достатньо покращений. Загалом керамічні частинки (SiC, Si_3N_4) мали тенденцію до включення в матрицю неорганічного шару по всій товщині покриття.

Інший тип наночастинок, такий як MoS_2 , вже використовувався в ПЕО для оздоблення матриці TiO_2 зі сплаву Ті-6Al-4V [37]. Хоча розмір пор та пористість неорганічних шарів з частинками TiO_2 та без них були майже однаковими, поверхня, що містить пластівчасті частинки, була виявлена у зразках, оброблених MoS_2 -вмісним електролітом. Такі частинки нерівномірно розподіляються в неорганічному шарі та переважно концентруються в мікропорах. За наявності MoS_2 шар TiO_2 виявляв кращі трибологічні властивості, ніж без MoS_2 , завдяки пластівчастим структурам над неорганічним шаром.

Включення металевих наночастинок не показало явних відмінностей у мікроструктурі між частинками, що містять і не містять частинок у неорганічному шарі, якщо до електроліту не було додано великої кількості наночастинок [40]. Зі збільшенням

кількості наночастинок Ag з 0,1 г/л до 0,3 г/л середній розмір мікропор почав зменшуватися.

Зовсім недавно було досліджено вплив органічних добавок, таких як метанол, етанол, формамід, сечовина, додецилсульфат натрію та гліцерину на поведінку включення нано/мікрочастинок за допомогою одностадійної ПЕО [26]. Результати засвідчили, що наявність наночастинок певною мірою змінила мікроструктури і що їх включенню сприяли органічні добавки. Найбільший приріст вмісту частинок спостерігався у зразку, покритому електролітом, що містить сечовину, з нанорозмірними частинками. На відміну від них макрочастинки демонстрували різну поведінку, їх включення неможливо зробити легко, оскільки вони зазвичай швидко агломеруються. Отже, вплив органічних сполук на включення субмікронних частинок не міг показати значних результатів. Насправді ступінь включення різко знизився пропорційно збільшенню розміру частинок. Згідно із зображеннями поперечних перерізів між плівкою та основою існує прийнятна адгезія і не виявлено порожнеч. Кількість включених наночастинок збільшується пропорційно концентрації сечовини в електроліті до 20 г/л. Подальше збільшення понад 20 г/л, перервало процес ПЕО.

Виявлено, що під час ПЕО утворюється частинка, подібна до порожнистої сфери, розміром від 10 нм до 10 мкм, яка викидається з оксидного шару в об'ємний електроліт [25]. Автори пояснили, що такі частинки мають подібні характеристики з млинцеподібними структурами за ПЕО-покриття. У цьому контексті механізм був таким: зародження плазмових розрядів усередині порожнини призводить до поширення ударної хвилі, яка штовхає розплавлений оксид до випускного отвору порожнини. Через високий тиск розплавлений оксид продувався, як гумова куля, викинута в об'ємний електроліт. Порожнистий шар швидко застигав у холодному електроліті.

Список використаної літератури

1. In vivo osseointegration and erosion of nacre screws in an animal model / J-D. Kün-Darbois, H. Libouban, G. Camprasse, S. Camprasse, D. Chappard // *J. Biomed. Mater. Res.* 2020. P. 1–9.
2. Scaffolds and coatings for bone regeneration / H. F. Pereira, I. F. Cengiz, F. S. Silva, R. L. Reis, J. M. Oliveira // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* 2020. Vol. 31 (3). P. 27. DOI: 10.1007/s10856-020-06364-y.
3. Finite element analysis of bone and implant stresses for customized 3D-printed orthopaedic implants in fracture fixation / L. Yan, J. L. Lim, J. W. Lee, C. S. H. Tia, G. K. O'Neill, D. Y. R. Chong // *Medical & Biological, Engineering & Computing.* 2020. Vol. 58(5). P. 921–931. URL: <https://doi.org/10.1007/s11517-019-02104-9>.
4. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration / L. Le Gurehennec, A. Soueidan, P. Layrolle, Y. Amouriq // *Dental materials.* 2007. Vol. 23 (7). P. 844–854.
5. Hydrodynamic control of titania nanotube formation on Ti-6Al-4V alloys enhances osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells / J. Li, I. Mutreja, S. Tredinnick, M. Jermy, G. J. Hooper, T. B. F. Woodfield // *Materials Science & Engineering.* 2020. Vol. 109. P. 110562. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110562.
6. Effect of shot peening on the mechanical properties and cytotoxicity behaviour of titanium implants produced by 3D printing technology / R. Zebrowski, M. Walczak, A. Korga, M. Iwan, M. Szala // *Journal of Healthcare Engineering.* 2019. Vol. 2019. Article ID 8169538, 11 pages. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/8169538>.
7. The integration of pore size and porosity distribution on Ti-6Al-4V scaffolds by 3D printing in the modulation of osteo-differentiation / J. Wo, S. Huang, D. Wu, J. Zhu, Z. Li, F. Yuan // *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials.* 2020. Vol. 18. P. 1–10.



8. Surface modification techniques of titanium and its alloys to functionally optimize their biomedical properties: thematic review / T. Xue, S. Attarilar, S. Liu, J. Liu, X. Song, L. Li, B. Zhao, Y. Tang // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. P. 603072.
9. Antimicrobial polymers for additive manufacturing / C. M. González-Henríquez, M. A. Sarabia-Vallejos, J. R. Hernandez // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20 (5). P. 1210. DOI: 10.3390/ijms20051210.
10. Exploring macroporosity of additively manufactured titanium metamaterials for bone regeneration with quality by design: a systematic literature review / D. Martinez-Marquez, Y. Delmar, S. Sun, R. A. Stewart // *Materials*. 2020. Vol. 13. P. 4794. DOI: 10.3390/ma13214794.
11. Multi-scale surface treatments of titanium implants for rapid osseointegration: a review / Q. Wang, P. Zhou, S. Liu, S. Attarilar, R. Lok-Wang Ma, Y. Zhong, L. Wang // *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10. P. 1244. DOI: 10.3390/nano10061244.
12. 3D printing for hip implant applications: a review / O. Okolie, I. Stachurek, B. Kandasubramanian, J. Njuguna // *Polymers*. 2020. Vol. 12. P. 2682. DOI: 10.3390/polym12112682.
13. Hierarchical porous $Mg_2SiO_4-CoFe_2O_4$ nanomagnetic scaffold for bone cancer therapy and regeneration: Surface modification and in vitro studies / A. Bigham, A. H. Aghajanian, A. Saudi, M. Rafienia // *Materials Science & Engineering C*. 2020. Vol. 109. P. 110579.
14. Hot isostatic pressure treatment of 3D printed Ti6Al4V alters surface modifications and cellular response / M. B. Berger, T. W. Jacobs, B. D. Boyan, Z. Schwartz // *J. Biomed. Mater. Res.* 2019. P. 1–12.
15. Calcium phosphate coated 3D printed porous titanium with nanoscale surface modification for orthopedic and dental applications / S. Bose, D. Banerjee, A. Shivaram, S. Tarafder, A. Bandyopadhyay // *Mater Des.* 2018. Vol. 151. P. 102–112. DOI: 10.1016/j.matdes.2018.04.049.



16. Additively manufactured 3D porous Ti-6Al-4V constructs mimic trabecular bone structure and regulate osteoblast proliferation, differentiation and local factor production in a porosity and surface roughness dependent manner / A. Cheng, A. Humayun, D. J. Cohen, B. D. Boyan, Z. Schwartz // *Biofabrication*. 2014. Vol. 6. P. 045007.
17. Metallic Nanomaterials for Bone Tissue Engineering / S. Dhivya, J. Ajita, N. Selvamurugan // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2015. Vol. 11, No. 10. P. 1675–1700.
18. Effects of Lasers and Their Delivery Characteristics on Machined and Micro-Roughened Titanium Dental Implant Surfaces / T. Fenelon, M. M. Bakr, L. J. Walsh, R. George / *Bioengineering* 2020. Vol. 7. Issue 93. DOI: 10.3390/bioengineering7030093.
19. Selective laser melted titanium alloys for hip implant applications: Surface modification with new method of polymer grafting / S. Ghosh, S. Abanteriba, S. Wong, S. Houshyar // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2018. Vol. 87. P. 312–324.
20. Effects of plasma electrolytic oxidation process on the mechanical properties of additively manufactured porous biomaterials / Z. G. Karaji, R. Hedayati, B. Pouran, I. Apachitei, A. A. Zadpoor // *Materials Science and Engineering C*. 2017. Vol. 76. P. 406–416.
21. Laser Peening Process and Its Impact on Materials Properties in Comparison with Shot Peening and Ultrasonic Impact Peening / A. K. Gujba, M. Medraj // *Materials*. 2014. Vol. 7. P. 7925–7974. DOI: 10.3390/ma7127925.
22. Carbon Fiber Reinforced PEEK Composites Based on 3D-Printing Technology for Orthopedic and Dental Applications / X. Han, D. Yang, C. Yang, S. Spintzyk, L. Scheideler, P. Li, D. Li, J. Geisgerstorfer, F. Rupp // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. P. 240. DOI: 10.3390/jcm8020240.
23. Robust hybrid elastomer/metal-oxide superhydrophobic surfaces / S. Hoshian, V. Jokinen, S. Franssila // *Soft Matter*. 2016. Vol. 12 (31). P. 6526–6535. DOI: 10.1039/c6sm01095d.



24. Functionalization of 3D-printed titanium alloy orthopedic implants: a literature review / Z. Jing, T. Zhang, P. Xiu, H. Cai, Q. Wei, D. Fan, X. Lin, C. Song, Z. Liu // *Biomed Mater.* 2020. Vol. 15 (5). P. 052003. DOI: 10.1088/1748-605X/ab9078.
25. Cell-laden Hydrogel/Titanium Microhybrids: Site-specific cell delivery to metallic implants for improved integration / G. Koenig, H. Ozcelik, L. Haesler, M. Cihova, S. Ciftci, A. Dupret-Bories, C. Debry, M. Stelzle, P. Lavalle, N. E. Vrana // *Acta Biomaterialia.* 2016. Vol. 33. P. 301–310. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.01.023.
26. Biomechanical analysis and comparison of 12 dental implant systems using 3D finite element study / R. Liang, W. Guo, X. Qiao, H. Wen, M. Yu, W. Tang, L. Liu, Y. Wei, W. Tian // *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2015. Vol. 18 (12). P. 1340-1348. DOI: 10.1080/10255842.2014.903930.
27. Bioactive calcium silicate/poly- ϵ -caprolactone composite scaffolds 3D printed under mild conditions for bone tissue engineering / Y.-H. Lin, Y.-C. Chiu, Y.-F. Shen, Y.-H. A. Wu, M.-Y. Shie // *J. Mater Sci: Mater Med.* 2018. Vol. 29. P. 11. DOI: 10.1007/s10856-017-6020-6.
28. Peptide-Enriched Silk Fibroin Sponge and Trabecular Titanium Composites to Enhance Bone Ingrowth of Prosthetic Implants in an Ovine Model of Bone Gaps / A. B. Lovati, S. Lopa, M. Bottagisio, G. Talò, E. Canciani, C. Dellavia, A. Alessandrino, M. Biagiotti, G. Freddi, F. Segatti, M. Moretti // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2020. Vol. 19 (8). P. 563203. DOI: 10.3389/fbioe.2020.563203.
29. New Dental Implant with 3D Shock Absorbers and Tooth-Like Mobility – Prototype Development, Finite Element Analysis (FEA), and Mechanical Testing / A. Manea, G. Baciut, M. Baciut, D. Pop, D. S. Comsa, O. Buiga, V. Trombitas, H. Colosi, I. Mitre, R. Bordea, M. Manole, M. Lenghel, S. Bran, F. Onisor // *Materials.* 2019. Vol. 12. P. 3444. DOI: 10.3390/ma12203444.
30. Imagebased design and 3D- metal printing of a rat hip implant for use in a clinically representative model of joint Replacement / A. D. M. Paish, H. N. Nikolov, I. D. Welch, A. O. El- Warrak,



- M. G. Teeter, D. D. R. Naudie, D. W. Holdsworth // *J. Orthop Res.* 2020. Vol. 38. P. 1627–1636.
31. Selection of the optimum 3D-printed pore and the surface modification techniques for tissue engineering tracheal scaffold in vivo reconstruction / S. Pan , Y. Zhong, Y. Shan, X. Liu, Y. Xiao, H. Shi // *J Biomed Mater Res Part A.* 2019. Vol. 107A. P. 360–370.
 32. 3D printed mesh reinforcements enhance the mechanical properties of electrospun scaffolds / N. W. Pensa, A. S. Curry, P. P. Bonvallet, N. F. Bellis, K. M. Rettig, M. S. Reddy, A. W. Eberhardt, S. L. Bellis // *Biomaterials Research.* 2019. Vol. 23. P. 22. URL: <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0171-0>.
 33. Micro- and Nano-structured 3D Printed Titanium Implants with Hydroxyapatite Coating for Improved Osseointegration / J. Qin, D. Yang, S. Maher, L. Lima-Marques, Y. Zhou, Y. Chen, G. J. Atkins, D. Losic // *J Mater Chem B.* 2018. Vol. 6 (19). P. 3136-3144. DOI: 10.1039/c7tb03251j.
 34. Nano-scale modification of titanium implant surfaces to enhance Osseointegration / J. C. M. Souza, M. B. Sordi, M. Kanazawa, S. Ravindran, B. Henriques, F. S. Silva, C. Aparicio, L. F. Cooper // *Acta Biomaterialia* 94. 2019. P. 112–131.
 35. Metallic powder-bed based 3D printing of cellular scaffolds for orthopaedic implants: A state-of-the-art review on manufacturing, topological design, mechanical properties and biocompatibility / X. P. Tan, Y. J. Tan, C. S. L. Chow, S. B. Tor, W. Y. Yeong // *Materials Science and Engineering C.* 2017. Vol. 76. P. 1328–1343.
 36. Controlled release of BMP-2 from titanium with electrodeposition modification enhancing critical size bone formation / F.-Y. Teng, I-C. Tai, M.-L. Ho, J.-W. Wang, L. W. Weng, Y. J. Wang, M.-W. Wang, C.-C. Tseng // *Materials Science & Engineering: C.* 2019. Vol. 105. P. 109879.
 37. Improved Bioactivity of 3D Printed Porous Titanium Alloy Scaffold with Chitosan/Magnesium-Calcium Silicate Composite for Orthopaedic Applications / C.-H. Tsai, C. H. Hung, C.-N. Kuo, C.-Y. Chen, Y.-N. Peng, M.-Y. Shie // *Materials.* 2019. Vol. 12 (203). DOI :10.3390/ma12020203.



38. Effect of Pore Size on the Physicochemical Properties and Osteogenesis of Ti6Al4V Porous Scaffolds with Bionic Structure / C. Wang, D. Xu, S. Li, C. Yi, X. Zhang, Y. He, D. Yu // ACS Omega. 2020. Vol. 5. P. 28684–28692.
39. Mesoporous Bioactive Glass Functionalized 3D Ti-6Al-4V Scaffolds with Improved Surface Bioactivity / X. Ye, S. Leeflang, C. Wu, J. Chang, J. Zhou, Z. Huan // Materials. 2017. Vol. 10. P. 1244. DOI :10.3390/ma10111244.
40. In vivo mineralization and osteogenesis of nanocomposite scaffold of poly (lactide-co-glycolide) and hydroxyapatite surface-grafted with poly (L-lactide) / P. Zhang, Z. Hong, T. Yu, X. Chen, X. Jing // Biomaterials. 2009. Vol. 30. P. 58–70.
41. A comparative study of the osteogenic performance between the hierarchical micro/submicro-textured 3D-printed Ti6Al4V surface and the SLA surface / J. Zhang, J. Liu, C. Wang, F. Chen, X. Wang, K. Lin // Bioactive Materials. 2020. Vol. 5. P. 9–16.
42. Ag modified mesoporous bioactive glass nanoparticles for enhanced antibacterial activity in 3D infected skin model / K. Zheng, P. Balasubramanian, T. E. Paterson, R. Stein, S. MacNeil, S. Fiorilli, C. Vitale-Brovarone, J. Shepherd, A. R. Boccaccini // Materials Science & Engineering C. 2019. Vol. 103. P. 109764.
43. 3D printed zirconia ceramic hip joint with precise structure and broad-spectrum antibacterial properties / Y. Zhu, K. Liu, J. Deng, J. Ye, F. Ai, H. Ouyang, T. Wu, J. Jia, X. Cheng, X. Wang // International Journal of Nanomedicine. 2019. Vol. 14. P. 5977–5987.



Навчальне видання

Методичні рекомендації
з курсу «Сучасні європейські тенденції
в галузі біомедичної вищої освіти: біонаноматеріали»
для студентів, аспірантів та інших здобувачів вищої освіти
всіх спеціальностей
денної форми навчання

Розділ «Методи модифікації металевих поверхонь»

Відповідальний за випуск В. А. Сміянов
Редактори: Н. З. Ключко, С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання О. М. Олешко

Підписано до друку 11.05.2021, поз. 73.
Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 3,95. Обл.-вид. арк. 4,28. Тираж 5 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Erasmus+
Jean Monnet Modules



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет



Берладір Х. В., Говорун Т. П., Олешко О. М.

БІОМЕДИЧНІ МАТЕРІАЛИ: ВІД ІСТОРІЇ ДО СЬОГОДЕННЯ

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету

Суми
Сумський державний університет
2022



УДК 606:61(075)

Б 14

Рецензенти:

О. Д. Погребняк – доктор фізико-математичних наук, професор, завідувач кафедри наноелектроніки та модифікації поверхні Сумського державного університету;

В. В. Кривецький – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 13 від 23 червня 2022 року)*

Берладір Х. В.

Б 14 Біомедичні матеріали: від історії до сьогодення : навчальний посібник / Х. В. Берладір, Т. П. Говорун, О. М. Олешко. – Суми : Сумський державний університет, 2022. – 223 с.

ISBN

Навчальний посібник містить теоретичні відомості про біомедичні матеріали і технології, застосовувані в різних галузях медицини, залежності їх властивостей від хімічного складу, структури, способів оброблення та умов експлуатації.

Рекомендований для студентів інженерно-технічних спеціальностей вищих навчальних закладів III–IV рівнів акредитації.

УДК 606:61(075)

ISBN

© Сумський державний університет, 2022

© Берладір Х. В., Говорун Т. П., Олешко О. М. 2022



ЗМІСТ

	С.
Передмова.....	6
Вступ.....	9
Розділ 1 Біоматеріалознавство: загальні поняття й визначення, важливість та актуальність розвитку.....	17
1.1 Актуальність розроблення біоматеріалів для медицини.....	17
1.2 Загальні поняття та визначення.....	23
1.3 Система контролю якості медичних виробів.....	27
Питання для самоконтролю.....	33
Список літератури.....	34
Розділ 2 Історія розвитку біоматеріалів.....	37
2.1 Передісторія біоматеріалів.....	38
2.1.1 «Біоматеріали» перед цивілізацією.....	38
2.1.2 Зубні імплантати в ранніх цивілізаціях.....	38
2.1.3 Шви тисячі років тому.....	39
2.1.4 Штучні серця та перфузія органів.....	40
2.1.5 Контактні лінзи.....	42
2.1.6 Основні поняття біосумісності того часу...	51
2.1.7 Розвиток пластмаси.....	52
2.2 Епоха «героя-хірурга».....	53
2.2.1 Інтраокулярні лінзи.....	55
2.2.2 Протези стегна та коліна.....	57
2.2.3 Зубні імплантати.....	59
2.2.4 Штучна нирка.....	61
2.2.5 Штучне серце.....	63
2.2.6 Грудні імплантати.....	65
2.2.7 Судинні трансплантати.....	67
2.2.8 Стенти.....	68
2.2.9 Кардіостимулятори.....	69
2.2.10 Клапани серця.....	71



2.2.11 Доставлення ліків і контрольоване випускання.....	73
2.3 Розроблені нові біоматеріали та інженерні пристрої.....	74
2.3.1 Силікони.....	74
2.3.2 Поліуретани.....	75
2.3.3 Тефлон.....	75
2.3.4 Гідрогелі.....	76
2.3.5 Поліетиленгліколь.....	77
2.3.6 Полімолочно-гліколева кислота.....	78
2.3.7 Гідроксіапатит.....	79
2.3.8 Титан.....	79
2.3.9 Біоскло.....	80
2.4 Сучасна епоха.....	81
Питання для самоконтролю.....	82
Список літератури.....	84
Розділ 3 Сучасні біоматеріали.....	88
3.1 Класифікація матеріалів біомедичного призначення.....	88
3.2 Вимоги, поставлені до матеріалів біомедичного призначення.....	93
3.3 Металеві матеріали.....	98
3.3.1 Нержавіюча сталь.....	103
3.3.2 Сплави на основі кобальту.....	111
3.3.3 Титан і сплави на його основі.....	126
3.4 Неметалеві матеріали.....	132
3.4.1 Полімери.....	132
3.4.1.1 Класифікація полімерів.....	134
3.4.1.2 Властивості полімерів.....	139
3.4.1.3 Полімери для медичного застосування.....	147
3.4.2 Кераміка.....	169
3.4.2.1 Характеристика, структура та властивості гідроксіапатиту.....	172



3.4.2.2 Кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту.....	177
3.4.2.3 Біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію.....	179
3.4.2.4 Методи осадження кальційфосфатних покриттів.	179
3.4.3 Графен.....	189
3.4.3.1 Структура і властивості графену....	189
3.4.3.2 Похідні графену та їх властивості...	191
3.4.3.3 Застосування графену в медицині...	200
3.4.3.4 Проблеми розвитку графену та його похідних як біомедичних матеріалів.....	209
Питання для самоконтролю.....	211
Список літератури.....	216



ПЕРЕДМОВА

Основною рисою третього тисячоліття є прагнення до підвищення якості та тривалості людського життя. Істотну роль у досягненні цього відіграють успіхи в розробленні та використанні нових біоматеріалів, тобто матеріалів, застосовуваних у медицині для підтримання життєдіяльності й нормального функціонування організму. За останні 50 років використано понад 40 різних матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, відновлення та заміни різних частин людського тіла, враховуючи шкірні покриви, м'язову тканину, кровоносні судини, нервові волокна, кісткову тканину тощо.

Актуальність та необхідність розроблення нових біоматеріалів обумовлена існуючим високим попитом на полімерні матеріали для різних сфер діяльності, насамперед біомедичні.

Розроблення нових матеріалів медичного призначення, необхідних для контакту живого організму із середовищем, є завданням високої складності. Особливо затребувані спеціалізовані біосумісні матеріали для нового напрямку медичного матеріалознавства, сформованого в останні роки – клітинної та тканинної інженерії, пов'язаного з реконструктивною хірургією й розробленням біоштучних органів. Ці дослідження реалізуються на стику хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної та клітинної біології й медицини і містять комплекс взаємозв'язаних фундаментальних завдань.

У результаті стрімкого прогресу різних складових частин фізико-хімічної біології виник новий напрямок у науці та виробництві, що отримав назву біотехнології. Цей напрямок сформувався за останні два десятки років і вже



зараз набув потужного розвитку. Знання про процеси життєдіяльності, що стрімко розширюються, дозволяють не лише пристосовувати ці процеси для практичних цілей, а й керувати ними, а також створювати досить перспективні в практичному відношенні нові системи, що не існують у природі, хоча й аналогічні існуючим.

Біотехнології загалом є системою прийомів спрямованого використання процесів життєдіяльності живих організмів для отримання промисловим способом цінних продуктів. Ці технології базуються на використанні каталітичного потенціалу різних біологічних агентів та систем – мікроорганізмів, вірусів, рослинних і тваринних клітин та тканин, а також позаклітинних речовин і компонентів клітин. На цей час розроблення та освоєння біотехнології займають важливе місце в діяльності практично всіх країн.

Біотехнологічні процеси багатогранні за своїм історичним корінням і за своєю структурою, вони поєднують елементи фундаментальних наук, а також низку прикладних галузей, таких як хімічна технологія, машинобудування, економіка. Сучасні біотехнології гостро потребують науково-обґрунтованого опрацювання технології та апаратного оформлення. Тому необхідний органічний зв'язок із технічними науками: машинобудуванням, електронікою, автоматикою. Суспільні та економічні науки також важливі в розвитку екологічної біотехнології, оскільки вирішувани нею практичні завдання мають велике соціально-економічне значення для будь-якого суспільства.

Навчальний посібник призначений для вивчення та організації самостійної роботи студентів із курсу «Біомедичні матеріали та технології» напряму підготовки магістрів спеціальності 132 «Матеріалознавство».

Предметом вивчення навчальної дисципліни є



біомедичні матеріали та технології, застосовувані в різних галузях медицини, залежності їх властивостей від хімічного складу, структури, способів оброблення та умов експлуатації.

Метою навчальної дисципліни є формування знань про новітні напрямки біотехнологічної науки і практики; розроблення нових біомедичних матеріалів, методів їх модифікації і перероблення на спеціалізовані вироби біомедичного призначення; оцінювання фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей біоматеріалів та виробів із них; огляд та аналіз сучасних досягнень у біомедичних технологіях.

Після успішного вивчення навчальної дисципліни здобувач вищої освіти зможе:

- знати загальну характеристику різних біоматеріалів, їх застосування в біомедицині; основні напрямки виробництва, розроблення і модифікації нових біоматеріалів та розвитку біотехнологій;
- вміти рекомендувати відповідний біоматеріал для обраних біомедичних застосувань, аналізувати та порівнювати фізико-механічні властивості різних біоматеріалів;
- вміти орієнтуватися в сучасних напрямках і новітніх методах біотехнологій, генерувати інноваційні ідеї та застосовувати одержані знання в подальшій роботі за фахом.

Матеріал підготовлено в рамках виконання НДР «Визначення остеокондуктивних та остеоіндуктивних властивостей полімер-нано-гідроксиапатитних біодеградуючих скафолдів» (№ держреєстрації 0122U000770) та проекту «Сучасні європейські тенденції в галузі біомедичної вищої освіти: біонаноматеріали» програми ЄС Еразмус+ згідно Грантової угоди № 620717-EPP-1-2020-1-UA-EPPJMO-MODULE.



ВСТУП

Ринок біоматеріалів сегментований за типом і застосуванням. За типом ринок біоматеріалів поділяють на металеві біоматеріали, полімерні біоматеріали, кераміку та природні біоматеріали (рис. 1).

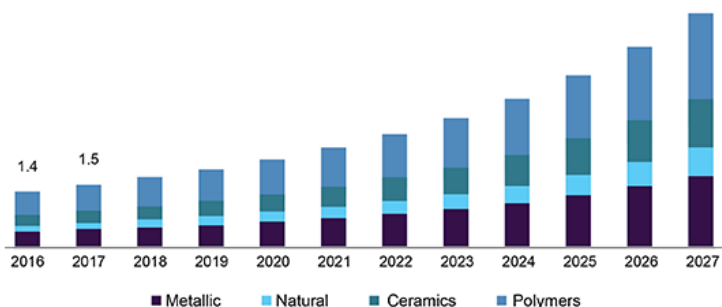


Рисунок 1 – Розмір ринку біоматеріалів у Великобританії за типом матеріалу 2016–2027 рр. (млрд дол. США)
[www.grandviewresearch.com]

Металеві біоматеріали – нержавіюча сталь, титан і титанові сплави, кобальто-хромові сплави, золото, срібло та магній.

Полімерні біоматеріали – поліетилен, поліестер, поліметилметакрилат, полівінілхлорид, силіконовий каучук, нейлон, полієфіретеркетон та ін.

Кераміка – фосфат кальцію, цирконій, оксид алюмінію, сульфат кальцію, вуглець і скло.

Природні біоматеріали – гіалуронова кислота, колаген, желатин, фібрин, целюлоза, хітин, альгінати та шовк.

Ринок біоматеріалів сегментований на основі застосування на серцево-судинну, ортопедичну, пластичну



хірургію, офтальмологію, стоматологію, загоєння ран, тканинну інженерію, неврологічну / центральну нервову систему та інші програми (рис. 2).

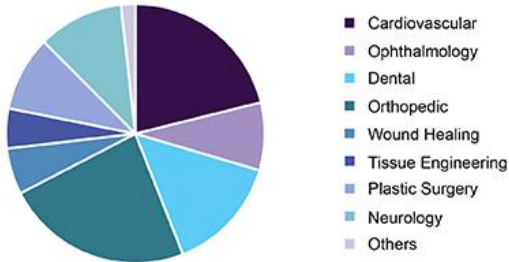


Рисунок 2 – Частка світового ринку біоматеріалів за сферами застосування, 2019 (%)
[www.grandviewresearch.com]

Серцево-судинний сегмент поділений на катетери, стенти, імплантовані серцеві дефібрилятори, кардіостимулятори, датчики, клапани серця, судинні трансплантати, провідники та ін.

Ортопедичний сегмент передбачає заміну суглобів, фіксацію біорозсмоктуваної тканини, хребта, пристрої для фіксації переломів та синтетичні кісткові трансплантати.

Заміна суглоба поділена на заміну колінного суглоба, кульшового суглоба, плеча та ін.

Біорезорбувальна фіксація тканин була додатково поділена на шовні анкери, інтерференційні гвинти, фіксатори для відновлення меніска та сітки.

Хребетний сегмент також поділений на операції зі зрощення хребта, мінімально інвазивні операції зі зрощення хребта, операції зі збереження руху та динамічної стабілізації.

Операції зі збереження руху та динамічної стабілізації поділені на стрижневі системи на ніжках, міжкостисті спейсери та штучні диски.



Пристрої для фіксації переломів – кісткові пластини, гвинти, штифти, стрижні та дроти.

Сегмент офтальмології був далі сегментований на контактні лінзи, інтраокулярні лінзи, функціональні заміни очних тканин, синтетичні рогівки та інші.

Стоматологічний сегмент поділений на зубні імплантати, зубні кісткові трансплантати та замітники, зубні мембрани та регенерацію тканин.

Сегмент пластичної хірургії – філери м'яких тканин та черепно-лицьова хірургія.

Сегмент загоєння ран також поділений на пристрої для закриття ран (шви та скоби), хірургічні гемостати, внутрішні тканинні герметики, адгезійні бар'єри та грижові сітки.

Сегмент тканинної інженерії далі сегментований на каркаси для регенеративної медицини, наноматеріали для біосенсорів і пошиття неорганічних наночастинок.

Сегмент застосування неврологічної/центральної нервової системи поділений на системи шунтування, кортикальні нейронні протези, гідрогелеві каркаси для відновлення ЦНС та інкапсуляцію нервових стовбурових клітин.

Інший сегмент передбачає системи доставлення ліків, застосування в шлунково-кишковому тракті, баріатричну хірургію та застосування сечовипускання.

Прогнозується, що обсяг світового ринку біоматеріалів досягне 47,5 мільярдів доларів США до 2025 року з 35,5 мільярдів доларів США у 2020 році за сукупного середньорічного темпу зростання (CAGR) 6,0 % упродовж прогнозованого періоду (рис. 3).

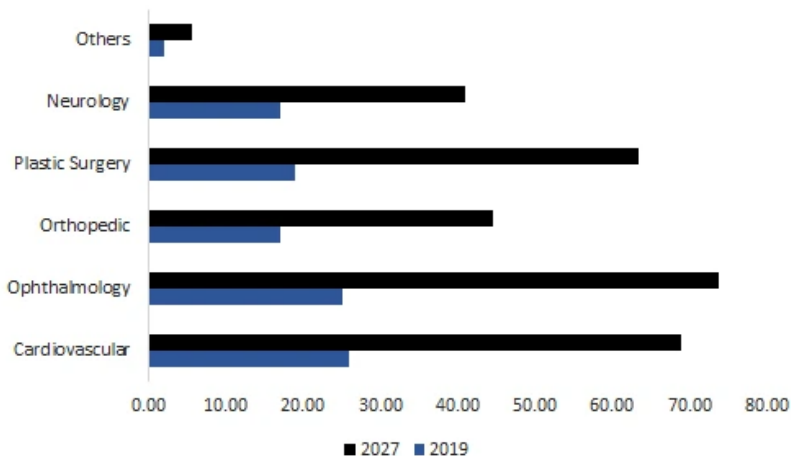


Рисунок 3 – Ринок біоматеріалів: динаміка застосування
(млрд дол. США) [www.emergenresearch.com]

Зростання ринку біоматеріалів зумовлюється переважно такими факторами, як збільшення коштів та грантів державних органів у всьому світі для розроблення нових біоматеріалів, підвищення попиту на медичні імпланти, зростання серцево-судинних захворювань, збільшення досліджень у сфері регенеративної медицини. Крім того, очікується значне збільшення пластичної хірургії та загоєння ран, що стимулюватиме зростання ринку біоматеріалів найближчими роками.

Останніми роками величезну популярність набули ортопедичні імпланти з пористим покриттям і повністю або частково пористі. Це пояснюється тим, що пористі структури зменшують модуль пружності та стимулюють ріст кістки навколо імплантату. Порошкова металургія, 3D-друкування й адитивне виробництво є одними з потенційних методів виробництва пористих металевих і керамічних імплантатів.

Очікується, що зростання попиту на розумні біоматеріали, які виробляють і передають біоелектричні



сигнали, подібні до рідних тканин для точних фізіологічних функцій, також спричинить зростання ринку. П'єзоелектричні риштування – це розумні матеріали, які відіграють важливу роль у тканинній інженерії. Вони стимулюють сигнальні шляхи і, отже, покращують регенерацію тканин на ураженій ділянці.

Сегмент полімерної продукції домінував на ринку з погляду доходу в 2019 році і, як очікується, продовжить лідувати впродовж прогнозованого періоду завдяки широкому спектру застосування продукції. Очікується, що широка доступність біополімерів і сучасних полімерів для біорозсмоктувальної фіксації тканин та інших ортопедичних застосувань також прискорить отримання прибутку в сегменті.

Полімерні біоматеріали є одним із наріжних каменів тканинної інженерії. Постійний розвиток технологій, таких як мікровиробництво, модифікація поверхні, доставлення ліків, нанотехнології та високопродуктивний скринінг, відіграє невід'ємну роль у розширенні використання полімерних матеріалів у галузі тканинної інженерії.

Очікується, що природні біоматеріали будуть «свідками» прибуткових темпів зростання впродовж прогнозованого періоду завдяки різноманітним перевагам продукту над синтетичними біоматеріалами з погляду біологічного розкладання, біосумісності та ремодельовання. Завдяки цим перевагам їх здебільшого використовують для заміни чи відновлення структури та функції пошкоджених органів або тканин.

Розмір світового ринку біоматеріалів обумовлений факторами, зокрема збільшенням населення літнього віку, сприйнятливим до захворювань, таких як серцево-судинних, стоматологічних, ортопедичних та неврологічних. Біоматеріали широко використовують під час операцій із заміни кульшового та колінного суглобів.



Високий попит на імплантовані пристрої, які широко використовують за хронічних дегенеративних захворювань, таких як ортопедичних та серцево-судинних, прискорив зростання ринку.

Сегмент ортопедичних додатків домінував на ринку біоматеріалів, зважаючи на отримання доходів у 2019 році. Зростання використання металевих біоматеріалів в ортопедичних операціях через їх високу несучу здатність є одним із факторів, що стимулюють зростання сегмента. Крім того, очікується, що постійне розроблення щодо впровадження передових ортопедичних імплантатів ринковими постачальниками також буде стимулювати прибуток.

Очікується, що застосування пластичної хірургії буде зростати значними темпами в найближчі роки через збільшення кількості косметичних процедур і збільшення використання біоматеріалів у цих операціях. Згідно з публікацією Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії за 2019 рік у США в 2018 році було виконано близько 4,3 мільйона косметичних процедур, що позитивно вплинуло на зростання сегмента.

Технологічний прогрес у медичних технологіях, такий як розроблення розумних біоматеріалів та покращання інфраструктури охорони здоров'я, стимулює зростання ринку. Урядові та приватні ініціативи підвищили обізнаність щодо застосування біоматеріалів та збільшили частоту неврологічних розладів, таким чином стимулюючи зростання ринку в усьому світі.

Проте висока вартість, пов'язана з виробництвом біоматеріалів, абразивне зношування імплантованих виробів, а також проблеми з біосумісністю продукції гальмують зростання ринку.

Різні типи біоматеріалів, такі як біоінертні, біологічно активні, біоабсорбувальні тощо, були



розроблені для особливих цілей у різних застосуваннях. Наприклад, біоінертні біоматеріали розробляють так, щоб вони були інертними або неактивними під час введення в організм. Мета полягає в тому, щоб запобігти згортанню крові в судинній хірургії. Розроблення кожного унікального типу біоматеріалу сприяло розширенню сфери застосування і більшенню прибутку на ринку. Останнім часом був винайдений широкий спектр біоматеріалів, таких як металеві, керамічні полімерні та природні. Кожен із цих типів став початком застосування в спеціальних сферах, починаючи від неврології та закінчуючи пластичною хірургією.

Використання біоматеріалів для доставлення ліків є одним із перспективних застосувань, яке залишає свій відбиток на вивченому ринку. У міру розроблення нових і вдосконалених біоматеріалів їх застосування розширюється. У найближчі роки очікується, що більше винаходів і вдосконалень біоматеріалів стимулюватиме зростання досліджуваного ринку.

Промисловість біоматеріалів Північної Америки отримала значну віддачу в недавньому минулому, що пояснюється зростанням популярності пластичної хірургії та фінансуванням досліджень на основі біоматеріалів.

Паралельно очікується, що Азіатсько-Тихоокеанський регіон стане прибутковим напрямком зростання світового ринку біоматеріалів у наступні роки, що пояснюється підвищенням поширеності серцевих захворювань, що згодом призведе до збільшення кількості процедур кардіостимуляторів.

Північна Америка становить найбільшу частку доходів у 2019 році завдяки ініціативам кількох державних та приватних організацій (рис. 4). До них належать Національний науковий фонд та Національний інститут стандартів і технологій, які надають знання та допомогу,



що стосуються використання біоматеріалів у біомедичних застосуваннях. Це призвело до розширення використання біоматеріалів у цьому регіоні. Крім того, такі фактори, як сприятлива державна політика та наявність кількох основних гравців ринку в цьому регіоні, сприяли збільшенню частки регіонального ринку.

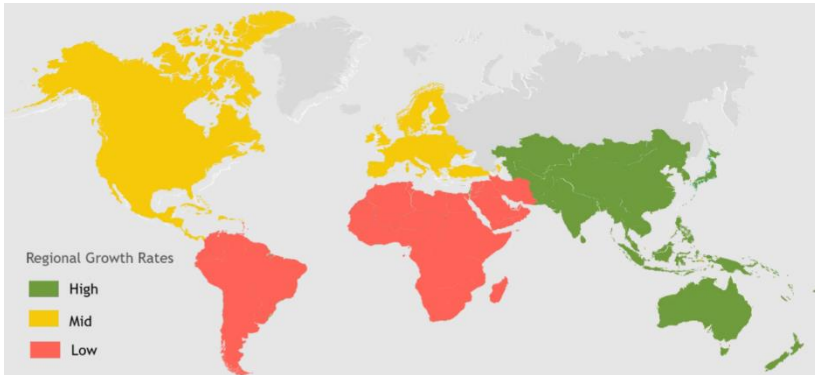


Рисунок 4 – Темпи зростання ринку біоматеріалів за регіонами, 2020 р. [Mordor Intelligence]

Ринок біоматеріалів в Індії зростає швидкими темпами. Значну частку на ринку біоматеріалів Індії займають ортопедичні, стоматологічні та серцево-судинні біоматеріали. Збільшення кількості ортопедичних процедур, стоматологічних та серцево-судинних операцій є причиною високої частки ринку ортопедичних та серцево-судинних біоматеріалів.

Через високу поширеність серцевих розладів та збільшення кількості процедур кардіостимуляторів в Індії очікується, що ринок кардіостимуляторів матиме постійний попит і стабільний темп зростання впродовж прогнозованого періоду.



РОЗДІЛ 1

БІОМАТЕРІАЛОЗНАВСТВО: ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ Й ВИЗНАЧЕННЯ, ВАЖЛИВІСТЬ ТА АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗВИТКУ

1.1 Актуальність розроблення біоматеріалів для медицини

Створення екологічно чистих матеріалів із корисними властивостями є однією з ключових проблем сучасності. Значною проблемою є розроблення нових матеріалів медичного призначення для контакту із середовищем живого організму, необхідних для реконструктивної медицини.

Проблема використання нових матеріалів у різних сферах медицини, крім фундаментальних питань, пов'язаних із вивченням взаємодії матеріалу з тканинами організму, становить великий інтерес для практичної медицини. Ці дослідження реалізуються на стику медицини, хімії високомолекулярних сполук, біотехнології, біофізики, молекулярної та клітинної біології і передбачають виконання таких взаємозв'язаних завдань:

- розроблення нових матеріалів, методів їх модифікації і перероблення їх на спеціалізовані вироби біомедичного призначення;
- вивчення механізму взаємодії біоматеріалів із кров'ю і тканинами;
- оцінювання фізико-хімічних і медико-біологічних властивостей біоматеріалів та виробів із них;
- експериментально-клінічне дослідження і застосування нових матеріалів та виробів.

Освоєння нових біосумісних матеріалів і створення спеціалізованих біомедичних виробів із них стає



лідуючим напрямом досліджень і комерціалізації в цей час. Щорічний бюджет медичних центрів у Європі, Японії і США, що займаються проведенням фундаментально-прикладних досліджень у галузі тканинної й клітинної інженерії, становить сотні мільйонів доларів США. Основна увага дослідників сьогодні фокусується на пошуку технологій для створення біоштучних матеріалів і органів, які становлять систему з матеріалів штучного або біологічного походження, що вміщують функціонуючі клітини органів і тканин, або такі, що стимулюють регенерацію відповідних клітин у зоні імплантації. Особливо гострою є потреба в резорбованих матеріалах, що мають високу біосумісність. Однак, незважаючи на значні капіталовкладення розвинених країн у цей напрямок, результати багаторічної роботи вчених поки що не привели до створення, зокрема штучної поверхні, аналогічної за своїми властивостями до природної біологічної тканини. А також не вдалося створити матеріал, повністю сумісний із живим організмом, незважаючи на проведені дослідження.

На сьогодні гостро затребувані біосумісні матеріали для загальної та серцево-судинної хірургії (протезів кровоносних судин, штучних клапанів серця, систем штучного і допоміжного кровообігу), ортопедії та стоматології, розроблення лікарських препаратів нового покоління, сорбентів тощо. З розвитком серцево-судинної хірургії і трансплантології стає актуальним пошук матеріалів, придатних для використання в умовах тривалого контакту з кров'ю. Водночас гемосумісність є найбільш важливим аспектом біологічної сумісності біоматеріалів.

Особливою та істотною проблемою є необхідність створення біоруйнівних матеріалів, здатних імітувати властивості біологічних структур. Дослідження таких матеріалів найбільш актуальні та затребувані на цей час.



Це пов'язано з революційними змінами, що відбуваються сьогодні в медицині в зв'язку з появою і розвитком новітніх робіт у галузі трансплантології та штучних органів, які базуються на принципово новому підході до відновлення функцій життєво важливих органів. Це використання технологій генної, клітинної та тканинної інженерії для розроблення біоштучних (гібридних) органів і тканин, клонування органів та тканин із власних стовбурових клітин пацієнта *in vitro* (пер. з лат. «у склі»).

Призначення біоштучних систем – повністю або частково, тимчасово або постійно замінити функції життєво важливих органів і тканин. Кінцевою метою є відновлення тривимірної структури тканини в місці дефекту. Розуміючи механічні властивості, інтерфазні перетворення, мікро- та наноморфологію, нові матеріали можуть бути розроблені для покращання або набуття бажаних механічних, електричних та оптичних властивості. Крім того, можна створювати унікальні морфології, які демонструють регулярні структури пор, часто зі складними геометричними формами. Такі структури можуть імітувати мікроскопічні структури, що трапляються в природі. Цю галузь матеріалознавства називають біоміметикою.

Біоміметика – це міждисциплінарна галузь, у якій принципи інженерії, хімії та біології застосовують до синтезу матеріалів, синтетичних систем або машин, які мають функції, що імітують біологічні процеси. Біоміметика не є нещодавнім дослідженням чи тенденцією, але ідея шукати натхнення в природі вже давно використовується на практиці. Його називають різними назвами, наприклад, «інтелектуальна структура» в Японії та «розумний матеріал» у США. Біоміметика зосереджена на ідеї, що не має кращої моделі, ніж природа, для розроблення чогось нового, і вона дала чудові результати в продуктивності та функціональності (рис. 1.1).



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union

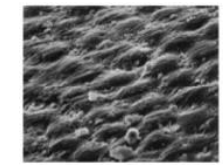
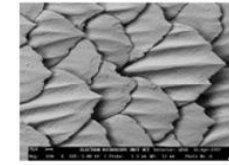
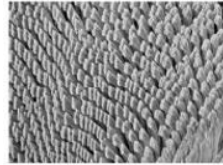
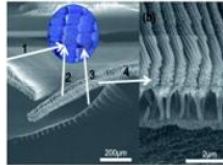
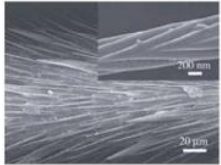


Erasmus+

Jean Monnet Modules



Тварини та комахи



20

Супергідрофобна
функціональна
поверхня

Оптично
функціональна
поверхня

Поверхня

Розумна
поверхня
з функцією
адгезії

Функція
зменшення
опору поверхні

Поверхня
функції
захоплення
води

Функція

Рисунок 1.1 – Біоміметичні багатофункціональні поверхні, зразками для розроблення яких стали тварини та комахи



Біоміметичні конструкції можуть бути використані в регенеративній медицині, тканинній інженерії та доставленні ліків. Сфера застосування таких матеріалів достатньо широка. Це трансдермальні або імплантовані пристрої з контрольованим і регульованим виходом біологічно активних речовин для лікарської, клітинної та генної терапії, вироби з «пам'яттю форми» для ортопедії й серцево-судинної хірургії, біосенсори, біодеградувальні вироби для реконструктивної хірургії, біотехнологічні пристрої для сепарації, очищення та ідентифікації біологічних структур на молекулярному і клітинному рівнях тощо.

Хірургія належить до тих медичних наук, які відчувають найбільш гостру потребу в розробленні та впровадженні в клінічну практику нових біосумісних біоматеріалів. Насамперед ця потреба відчувається в реконструктивних технологіях, де в цей час активно досліджуються не лише матеріали і вироби для серцево-судинної системи, а й різні хірургічні елементи та ендопротези, високоміцний шовний матеріал, пристрої та засоби для абдомінальної хірургії, травматології й ортопедії, щелепно-лицьової хірургії.

Серйозною проблемою сучасної відновної хірургії в травматології та ортопедії, щелепно-лицьовій хірургії і стоматології є пластика дефектів кісткової тканини, що утворюються під час хірургічного лікування низки захворювань і пошкоджень кістки. Результати хірургічного відновлення дефектів кісткової тканини більшою мірою залежать від проходження процесу репаративного остеогенезу. Віддалені терміни клінічних досліджень свідчать про те, що репаративний остеогенез у посттравматичних дефектах кісткової тканини проходить повільно – місяці й роки, а в деяких випадках кісткові дефекти взагалі не заповнюються кістковою тканиною.



Зважаючи на високий травматизм і велику кількість ортопедичних маніпуляцій, розроблення нових ефективних методів і матеріалів для реконструкції дефектів кісток, а також лікарських засобів для цього є однією з найважливіших проблем травматології та ортопедії, щелепно-лицьової хірургії і стоматології. На сьогодні гостро затребуваними є адекватні матеріали для пластики великих кісткових дефектів, що виникають у результаті хронічних запалень, після видалення кіст, хондром, пухлин.

Не менш гострою є потреба в біодеградувальних матеріалах у фармакології. На цей час у практиці лікування низки системних і хронічних захворювань найбільш перспективним та ефективним способом застосування медикаментів визнані лікарські форми довгострокової дії з контрольованим виходом препаратів. Такі форми особливо необхідні в трансплантології під час пересадження донорських та біоштучних органів, для лікування хронічних інфекцій, зокрема тих, що виникають унаслідок травм або післяопераційних ускладнень у хірургічній практиці. Успіх конструювання таких лікарських систем неможливий без наявності адекватного матеріалу, використовуюваного як матрикс для депонування ліків. Такі матеріали повинні бути абсолютно нешкідливими для організму, мати певні фізико-механічні властивості, володіти біоруйнуванням без утворення токсичних продуктів, не інеактивувати лікарські препарати і змішуватися з ними в різних фазових станах.

Таким чином, пошук, вивчення й упровадження в біомедичну практику нових матеріалів і виробів із них є актуальним і гостро затребуваним напрямком, успіх розвитку якого сприятиме прогресу в багатьох сферах медицини та в кінцевому підсумку покращуватиме якість лікування і життя людини.



1.2 Загальні поняття та визначення

Біомедицина (медична біологія) – розділ медицини, що вивчає з теоретичних позицій організм людини, його будову та функції в нормі, а також патології, патологічні стани, методи їх діагностики, корекції та лікування.

Біомедицина:

- вивчає (патологічні) фізіологічні процеси за допомогою методів біології, хімії та фізики;
- накопичує відомості та дослідження медицини, ветеринарії, стоматології та фундаментальних біологічних наук (хімія, біологічна хімія, біологія, гістологія, генетика, ембріологія, анатомія, фізіологія, патологія, біомедичний інжиніринг, зоологія, ботаніка та мікробіологія).

Результати біомедицини роблять можливим:

- появу нових лікарських засобів, стовбурових клітин для клітинної терапії;
- більш глибоке, молекулярне розуміння механізмів, що є основою хвороби, в такий спосіб створюючи фундамент для всіх медичних додатків, діагностики та лікування.

Із найбільш розвинених галузей біомедицини можна відзначити такі, як:

- **біомедична технологія** та її застосування у вигляді терапевтичного клонування;
- **біомеханіка** та її застосування у вигляді біомеханіки людини, клінічної біомеханіки, біомеханіки спорту;
- **біоматеріали**.

Галузь біоматеріалів – яскраво виражена міждисциплінарна галузь, у якій використовують досягнення хімії, фізики, медицини, біотехнології, металургії, електроніки.



Основні напрямки використання біоматеріалів:

- матеріали, використовувані для створення імплантатів і ендопротезів, зокрема здатних до біодеградації, та застосовують у серцево-судинній, кістковій хірургії, офтальмології, зуболікарській техніці, для заміщення м'яких тканин, оброблення ран і опіків, у процесі виготовлення розсмоктувальних шовних матеріалів тощо;
- матеріали, застосовувані під час створення систем, що мають біологічну, зокрема лікарську, активність;
- матеріали, використовувані в біоінженерних технологіях (клітинній, тканинній та генній) як носії та підкладки для вирощування нової живої тканини і доставлення генетичного матеріалу до клітини;
- матеріали, застосовувані для створення роздільних, зазвичай сорбційних і мембранних, систем та у медико-біологічних сферах, наприклад в апаратах, використовуваних у гемодіалітичних і гемосорбційних пристроях, зокрема з електрочутливим покриттям;
- матеріали для біохімічних методів аналізу і синтезу, використовувані, зокрема, під час створення мікрочипів, носіїв для поліпептидного та полінуклеотидного синтезу;
- матеріали, застосовувані для отримання систем, які мають ензиматичну активність, зокрема ті, що містять іммобілізовані ферменти, органели та клітини;
- матеріали, використовувані для створення виробів, які не контактують під час застосування безпосередньо з кров'ю і лімфою, наприклад контактні лінзи та пристрої для зовнішнього остеосинтезу;
- біодеградувальні матеріали загального призначення, зокрема, які руйнуються після використання мікроорганізмами.



У таблиці 1.1 наведені приклади використання різних біоматеріалів у різних частинах тіла людини. Показано, що постійно використовується широкий спектр матеріалів, але жодному досліднику не буде зручно синтезувати та проектувати з усіма цими матеріалами. Таким чином, спеціалізація є правилом. Однак широка оцінка властивостей і застосування цих матеріалів, палітра, з якої вчений із біоматеріалів обирає, є відмінною рисою професіоналів у цій галузі.

Таблиця 1.1 – Приклади застосування біоматеріалів

Вид матеріалу	Застосування
1	2
Скелетна система	
Титан, Ti-Al-V-сплав, нержавіюча сталь, поліетилен	Спільні заміни (стегно, коліно)
Нержавіюча сталь, сплав кобальт-хром	Кісткова пластина для фіксації перелому
Поліметилметакрилат	Кістковий цемент
Гідроксилапатит	Відновлення кісткового дефекту
Тефлон, Дакрон	Штучне сухожилля і зв'язки
Титан, Ti-Al-V-сплав, нержавіюча сталь, поліетилен. Титан, глинозем, фосфат кальцію	Зубний імплантат для фіксації зуба
Серцево-судинна система	
Дакрон, тефлон, поліуретан	Протез кровоносних судин



Продовження таблиці 1.1

1	2
Оброблена тканина, нержавіюча сталь, вуглець	Серцевий клапан
Силіконова гума, тефлон, поліуретан	Катетер
Органи	
Поліуретан	Штучне серце
Силікон-колагеновий композит	Шаблон відновлення шкіри
Целюлоза, поліакрилонітрил	Штучна нирка (гемодіаліз)
Силіконова гума	Серцево-легеневий апарат
Почуття	
Платинові електроди	Кохлеарний імплант
Поліметилметакрилат, силіконовий каучук, гідрогель	Внутрішньоочна лінза
Силікон-акрилат, гідрогель	Контактні лінзи
Колаген, гідрогель	Пов'язка рогівки

Біоматеріалознавство на сьогодні виділяють як окрему галузь знань, самостійну наукову дисципліну, спрямовану на вирішення фундаментальних та прикладних питань створення й застосування штучних і природних матеріалів медичного призначення, які викиривують для відновлення втрачених чи пошкоджених органів та тканин. Проблема має міждисциплінарний характер і її вирішують фахівці різних галузей науки: хімії, фізики, біології, медицини та матеріалознавства.

Процес інновації біоматеріалу або медичного обладнання визначається клінічною потребою: пацієнт або лікар визначає потребу, а потім ініціюється відповідний винахід. Більше, ніж будь-яка інша галузь сучасних



технологій, наука про біоматеріали об'єднує дослідників із різним академічним досвідом, які повинні чітко спілкуватися.

На рисунку 1.2 проілюстровано міждисциплінарні взаємодії в процесі дизайну біоматеріалів. Показана перспектива того, як різні дисципліни взаємодіють, починаючи з виявлення потреби в біоматеріалі через розроблення, виготовлення, імплантацію та видалення з пацієнта.

До властивостей виробів біомедичного призначення ставлять спеціальні вимоги. Імплантований матеріал повинен бути стійким до корозійно-активних середовищ організму і зберігати свої функціональні якості впродовж певного часу, не змінюючи істотно своєї структури та біомеханічних властивостей.

1.3 Система контролю якості медичних виробів

Розроблення, дослідження і виробництво матеріалів медико-біологічного призначення та виробів із них регулюється стандартами групи належної виробничої практики (від англ. Good Manufacture Practice).

Належна виробнича практика (GMP) – це правила, що встановлюють вимоги до організації виробництва й контролю за якістю лікарських засобів для медичного та ветеринарного застосування. Вона призначена для мінімізації ризиків, пов'язаних із будь-яким фармацевтичним виробництвом, який не можна усунути випробуванням кінцевого продукту.

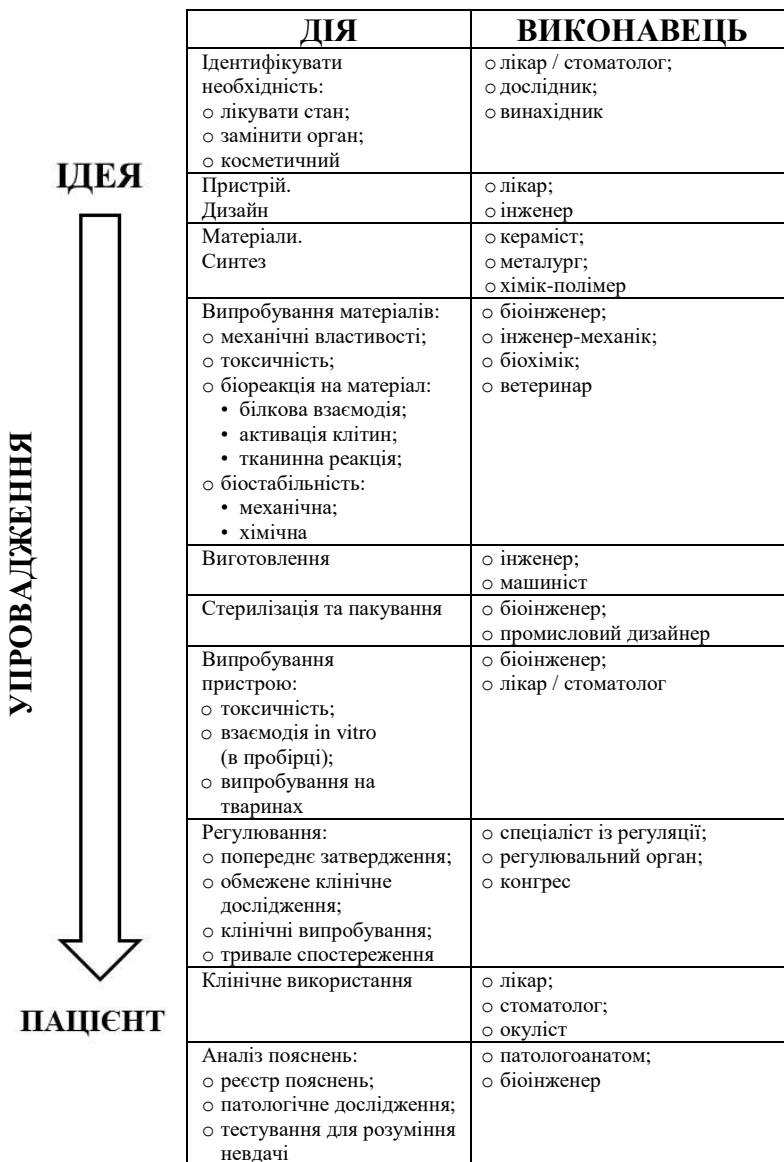


Рисунок 1.2 – Шлях від потреби до виробництва медичного пристрою



Ці правила містять мінімальні актуальні вимоги до належної виробничої практики для методів та умов, що передбачають вимоги до системи забезпечення якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, вимоги до виробництва продукції (зокрема, за контрактом), контролю якості, рекламаций та відкликання продукції, проведення самоінспекцій та інших аспектів виробничої діяльності, що використовуються під час виготовлення, упакування та випуску в обіг лікарських засобів із метою усунення ризиків для споживача. Правила періодично уточнюються, до них вносять доповнення у зв'язку з різними інцидентами.

GMP застосовують на стадіях життєвого циклу від виробництва досліджуваних лікарських засобів, перенесення технології, через промислове виробництво до припинення виробництва. Однак фармацевтична система якості може поширюватися й на таку стадію життєвого циклу, як фармацевтичне розроблення.

Правила GMP не поширюються на питання охорони праці персоналу, зайнятого у виробництві, забезпечення промислової, пожежної, вибухо-, хімічної, санітарно-гігієнічної та іншої безпеки під час виробництва лікарських засобів, а також не торкаються питань охорони довкілля.

Правила GMP Європейського Союзу містяться у розділі 4 Звід правил та нормативних актів Євросоюзу щодо лікарських засобів. Принципи та посібники з належної виробничої практики щодо лікарських засобів для людини та досліджуваних лікарських засобів встановлені Директивою Єврокомісії 2003/94/ЄС від 08.10.2003 р.

Правила GMP Євросоюзу містять три частини:

- Частина I. Основні вимоги до лікарських



препаратів.

- Частина II. Основні вимоги до фармацевтичних субстанцій, які використовують як вихідну сировину.

- Частина III. Документи, пов'язані з GMP.

За розроблення та затвердження правил GMP Євросоюзу відповідає Генеральний директор Єврокомісії з охорони здоров'я та захисту споживачів. Контроль за додержанням правил виробниками лікарських засобів здійснюють медичні агенції країн-членів ЄС.

У США за розроблення та контроль за додержанням правил GMP відповідає Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA). Правила належної виробничої практики США викладені в розділі 21 Зводу федеральних нормативних актів США в частинах 210 і 211:

- Частина 210: Чинна належна виробнича практика у виробництві, переробленні, пакуванні та зберіганні ліків; загальні положення.

- Частина 211: Належна виробнича практика, що діє, для готових лікарських препаратів.

Щодо виробництва активних фармацевтичних субстанцій у США застосовують правила Міжнародної конференції з гармонізації (International Conference on Harmonisation) ICH Q7 «Належна виробнича практика для активних фармацевтичних субстанцій».

У березні 2017 року США та Євросоюз підписали угоду про взаємне визнання результатів інспекцій виробників лікарських засобів на відповідність вимогам правил GMP.

В Україні Наказом МОЗ від 14 грудня 2001 р. № 506 була затверджена і введена в дію Настанова 42-01-2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Нова редакція Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 прийнята з метою її актуалізації відповідно до останньої



редакції «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»). Цей документ гармонізований із документом Європейської комісії «Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use (2015/C 95/01)». Він є обов'язковим до виконання в країнах ЄС. Настанова – це кваліфікований переклад відповідного документа ЄС із незначними модифікаціями.

Основні вимоги GMP:

1) усі виробничі процеси повинні бути чітко визначені; їх необхідно систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду; необхідно, щоб була продемонстрована можливість постійно виробляти лікарські засоби необхідної якості згідно зі специфікаціями;

2) критичні стадії виробничого процесу й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію;

3) повинні бути в наявності всі засоби для GMP, враховуючи:

- навчений персонал, що має необхідну кваліфікацію;

- відповідні приміщення та площі;

- необхідне обладнання і правильне його обслуговування;

- належні матеріали, контейнери (первинні) й етикетки;

- затверджені методики та інструкції згідно з фармацевтичною системою якості;

- відповідне зберігання і транспортування;



4) інструкції та методики повинні бути викладені у формі розпоряджень чітко й однозначно і конкретно застосовні до наявних засобів;

5) процедури необхідно виконувати правильно, а оператори повинні бути навчені правильному виконанню;

6) під час виробництва необхідно скласти протоколи рукописним способом і/або з використанням записувального приладу, які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, які потребують установлених методик та інструкцій, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам;

7) будь-які значні відхилення повинні бути повністю запротокольовані й досліджені з метою визначення основної причини та здійснення відповідних коригувальних і запобіжних дій;

8) протоколи виробництва, враховуючи дистрибуцію, що дозволяють простежити вичерпну історію серії, зберігаються у зрозумілій і доступній формі;

9) за дистрибуції продукції зведений до мінімуму ризик зниження її якості та враховані вимоги належної практики дистрибуції;

10) повинна бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції з продажу або постачання;

11) необхідно розглядати рекламації на продукцію, виявляти випадки дефектів якості та приймати відповідні заходи як щодо дефектної продукції, так і для запобігання подібним випадкам.

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань (відповідно до ситуації) та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний



із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Забезпечення якості – основне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього повинна бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що передбачає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система повинна бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована.

Контроль якості – це та частина належної виробничої практики, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування та видання дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозвалені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

Усі частини фармацевтичної системи якості повинні бути належним чином забезпечені компетентним персоналом, достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів. Власник ліцензії на виробництво й уповноважена (-і) особа (-и) додатково несуть юридичну відповідальність.

Питання для самоконтролю

- 1 Дайте визначення поняття «біомедицина».
- 2 Що передбачає наука «біомедицина»?
- 3 Розкрийте сутність поняття «біоміметика».
- 4 Які найбільш розвинені галузі біомедицини?
- 5 Основні напрямки використання біоматеріалів.



- 6 Наведіть приклади застосування біоматеріалів.
- 7 Що таке «біоматеріалознавство»?
- 8 Що таке стандарти групи GMP (Good Manufacture Practice)?
- 9 Дайте визначення поняття «належна виробнича практика (GMP)».
- 10 Перелічіть основні вимоги GMP.

Список літератури

1. Ratner B. D. New ideas in biomaterials science – a path to engineered biomaterials / B. D. Ratner // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1993. – Vol. 27, No. 7. – P. 837–850.
2. Speck O. An Overview of Bioinspired and Biomimetic Self-Repairing Materials / O. Speck, T. Speck // *Biomimetics* (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 4, No. 1. – DOI: 10.3390/biomimetics4010026.
3. Biomimetic multifunctional surfaces inspired from animals / Z. Han et al. // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2016. – Vol. 234. – P. 27–50. – DOI: 10.1016/j.cis.2016.03.004.
4. Biomimetics: forecasting the future of science, engineering, and medicine / J. Hwang et al. // *Int. J. Nanomedicine.* – 2015. – Vol. 8, No. 10. – P. 5701–5713. – DOI: 10.2147/IJN.S83642.
5. Штильман М. И. Биоматериалы – важное направление биомедицинских технологий / М. И. Штильман // *Вестник РГМУ.* – 2016. – № 5. – С. 4–15.
6. Штильман М. И. Биоматериалы / М. И. Штильман // *The Chemical Journal.* – 2017. – № 6. – С. 20–24.
7. Біоматеріали: аналіз сучасних тенденцій розвитку на основі даних про інформаційні потоки /



М. А. Тихоновський, А. Г. Шепелев, К. В. Кутній, О. В. Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. Серия: Вакуум, чистые материалы, сверхпроводники. – 2008. – № 1 (17). – С. 166–172.

8. Лысенко Л. Н. Биоматериаловедение: вклад в прогресс современных медицинских технологий / Л. Н. Лысенко // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 2. – С. 56–61.

9. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine / B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons. – USA : Academic Press, 1996. – 497 p.

10. Carradò A. Interface and in bulk residual stress analysis in biomedical systems by non-destructive techniques / A. Carradò, H. Palkowski // Surface and Coatings Technology. – 2014. – Vol. 243. – P. 10–14.

11. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions / F. Barrère, T. A. Mahmood, K. de Groot, C. A. van Blitterswijk // Material Science and Engineering: R: Reports. – 2008. – Vol. 59. – P. 38–71.

12. Parida P. Classification of Biomaterials used in Medicine / P. Parida, A. Behera, S. C. Mishra // International Journal of Advances in Applied Sciences (IJAAS). – 2012. – Vol. 1, No. 3. – P. 125–129.

13. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine / B. D. Ratner et al. – 2nd ed. – Elsevier Inc., 2004. – 879 p.

14. Бесов А. В. Металеві сплави для ортопедичної стоматології / А. В. Бесов // Фізика і хімія твердого тіла. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 647–653.

15. Клиническая стоматология : учебник / В. Н. Трезубов и др. ; под ред. В. Н. Трезубова,



С. Д. Арутюнова. – Москва : Практическая медицина, 2015. – 788 с.

16. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD). Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2020. – 356 с.



РОЗДІЛ 2 ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ БІОМАТЕРІАЛІВ

У XXI столітті біоматеріали широко використовують у медицині, стоматології та біотехнологіях. Лише 60 років тому біоматеріалів, як ми думаємо про них сьогодні, не існувало. І навіть слово «біоматеріал» не вживалося. Не було виробників медичних виробів (за винятком зовнішніх протезів, таких як кінцівки, пристрої для фіксації переломів, скляні очі та стоматологічні пристрої), формалізованих регуляторних процедур затвердження, не було розуміння біосумісності та академічних курсів із біоматеріалів. Проте «сирі» (тобто прості, необроблені) біоматеріали використовували з поганими та неоднозначними результатами впродовж історії.

У цій частині навчального посібника буде простежено історію біоматеріалів від найдавніших часів людської цивілізації до початку XXI століття. Тому доцільним є поділити історію біоматеріалів на чотири ключові епохи:

- передісторія;
- епоха «героя-хірурга» (період до та після Другої світової війни);
- розроблення біоматеріалів / інженерних пристроїв;
- сучасна епоха, що веде до нового тисячоліття.

Акцент буде зроблений на експериментах та дослідженнях між 1920–1980 роками, які становлять основу для галузі біоматеріалознавства [1].



2.1 Передісторія біоматеріалів

2.1.1 «Біоматеріали» перед цивілізацією

Введення в організм людини небіологічних матеріалів відбувалося впродовж всієї історії. Останки людини, знайдені поблизу Кенневіка, штат Вашингтон, США (часто її ще називають «людиною Кенневік»), датували (з деякими суперечками) 9000 р. Цей індивід, який описують археологи як високу, здорову, активну людину, блукав регіоном (тепер відомий як південний Вашингтон), з наконечником списа, вбудованим у стегно. Воно, мабуть, зажило і не значно перешкодило його діяльності. Цей «ненавмисний» імплантат ілюструє здатність організму справлятися з імплантованим чужорідним матеріалом. Вістря списа повинне бути подібне до сучасних біоматеріалів, але це був імплантат із чужорідного матеріалу, який був «переносимий».

Іншим прикладом введення стороннього матеріалу в шкіру, датованим понад 5 000 років тому, є татуювання. Частинки вуглецю та інші речовини, ймовірно, спричинювали класичну реакцію стороннього тіла.

2.1.2 Зубні імплантати в ранніх цивілізаціях

Деякі з найперших спроб імплантації зубів датуються стародавнім світом [2]. Ці спроби заміни зубів показують спробу заповнити проміжки, залишені відсутніми зубами, в осіб як живих, так і мертвих.

У Китаї 4 000 років тому бамбукові кілочки використовували для заповнення проміжків, залишених відсутніми зубами.



У Єгипті 3 000 років тому цар мав мідний кілочок у щілині, залишеній на місці відсутнього верхнього зуба. Цей мідний кілок був поставлений після його смерті.

Ще 2 300 років тому залізний вставний зуб був знайдений у трупі в кельтській могилі у Франції. Знову ж таки передбачається, що цей зуб був поміщений після смерті людини.

У незліченних цивілізаціях 2 000 років тому зуби тварин і людей (часто від рабів або бідних людей) використовували для заміни відсутніх зубів людей.

Люди майя виготовили перламутрові зуби з морських раковин приблизно в 600 році нашої ери і, мабуть, досягли того, що ми зараз називаємо остеоінтеграцією, тобто безшовною інтеграцією в кістку [3].

Основою цих процедур не було наукового уявлення про матеріалознавство, біологічного розуміння або медицини [4]. Однак їх успіх (і довговічність) вражає і підкреслює два моменти: «прощальну» природу людського тіла та наполегливе прагнення подолати втрату фізіологічних / анатомічних функцій за допомогою імплантату.

2.1.3 Шви тисячі років тому

Є певні докази того, що шви могли використовувати навіть у період неоліту [5]. На початку історії великі рани закривали переважно одним із двох методів – припіканням або накладенням швів.

Ляні шви використовували ранні єгиптяни, а кетгут (від англ. catgut – «телячі нутрощі») – в середні століття в Європі.

Металеві шви вперше згадуються в ранній грецькій



літературі. Гален із Пергамону (близько 130–200 рр. н. е.) описав лігатури із золотого дроту. У 1816 р. Філіп Фізк, професор хірургії Університету Пенсильванії, запропонував використовувати свинцеві дротяні шви, відзначивши незначну реакцію. Дж. Маріон Сімс з Алабами доручив ювеліру виготовляти шви зі срібного дроту, і в 1849 р. він зробив багато успішних операцій із цим металом.

Незважаючи на проблеми, які, мабуть, виникали без знання стерилізації, токсикології, імунологічної реакції на сторонні біологічні матеріали, запалення та біодеградацію, шви були відносно поширеним виготовленим біоматеріалом упродовж тисяч років.

2.1.4 Штучні серця та перфузія органів

У четвертому столітті до н. е. Аристотель назвав серце найважливішим органом у живому організмі. Гален припустив, що вени з'єднують печінку із серцем, щоб циркулювати «життєві духи по всьому тілу через артерії». Англійський лікар Вільям Гарвей у 1628 р. підтримував відносно сучасний погляд на роботу серця, коли писав: «Одна роль серця – це передавання крові та її рух через артерії до кінцівок всюди». Зважаючи на те, що серце є насосом, було логічно подумати про заміну серця на штучний насос. У 1812 р. французький фізіолог Ле Галлуа висловив ідею про те, що органи можна підтримувати живими, прокачуючи через них кров. З 1828 р. до 1868 р. було проведено низку експериментів із перфузії органів за допомогою насосів. У 1881 р. Етьєн-Жуль Марє, блискучий учений і мислитель, який опублікував і винайшов у галузі фотографічних технологій, досліджень руху та фізіології, описав апарат штучного серця (рис. 2.1),

насамперед орієнтований на вивчення биття серця.

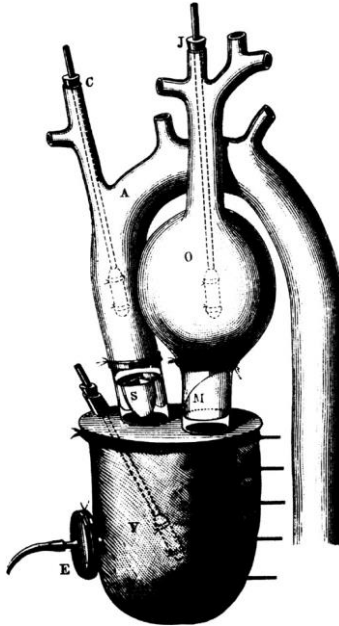


Рисунок 2.1 – Штучне серце Етьєна-Жуль Марє, Париж,
1881 р. [1]

У 1938 р. авіатор та інженер Чарльз Ліндберг і хірург та лауреат Нобелівської премії Алексіс Каррел написали далекоглядну книгу «Культура органів». Вони розглядали питання конструкції насоса (названого насосом Ліндберга), стерильності, пошкодження крові, потреби в харчуванні перфузованих органів та механіки. Ця книга є визначним документом в історії штучних органів. У середині 50-х років ХХ ст. доктор Пол Вінчелл, більше відомий як червовомовник, запатентував штучне серце. У 1957 році доктор Віллем Колф і команда вчених випробували штучне серце на тваринах.

2.1.5 Контактні лінзи

Леонардо да Вінчі в 1508 році розробив концепцію контактних лінз. У своїх нарисах він зауважував, що оптика людського ока може бути змінена розміщенням рогівки безпосередньо в контакті з водою. В архіві великого художника та вченого італійського відродження є малюнок «очей з одягнуеною на нього ванною, заповненою водою» (рис. 2.2). Передня поверхня ванни виконана у вигляді опуклої лінзи. Такі «рідкі окуляри» з'явилися як прототип сучасних контактних лінз.

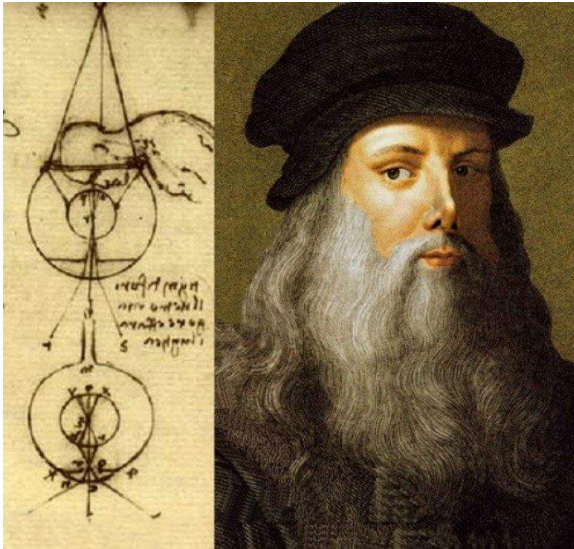


Рисунок 2.2 – Нариси Леонардо да Вінчі [6]

У рукописах Рене Декарта за 1637 рік містяться креслення ще одного цікавого приладу, що має безпосереднє відношення до контактної корекції зору. Це пристосування складалося з трубки, яку заповнювали водою, один кінець трубки був закритий лінзою, а інший –



приставляли безпосередньо до ока. Таким чином, було створено першу оптичну систему, за принципом дії подібну до сучасних контактних лінз.

Застосування лінз, які безпосередньо контактують з оком, було вперше теоретично обґрунтовано в 1730 році Де Ламуром у його дисертації. Пізніше у 1801 році експерименти з короткою трубкою, заповненою водою та оснащеною біконвексною лінзою, проводив Томас Юнг. За допомогою цього пристрою компенсувалися недоліки рефракції ока [7].

А в опублікованих у 1845 році працях англійського фізика Джона Гершеля теоретично обґрунтовувалася контактна корекція рогівкового астигматизму.

Ґрунтуючись на трубці Декарта – Юнга, для корекції проблем зору, пов'язаних із деформацією рогівки, був створений гідроскоп. Цей етап в історії розвитку контактної корекції необхідно вважати проміжним, оскільки ці прилади були незручними, громіздкими, до того ж виснажували шкіру навколо очей. Таке пристосування було геометричною окулярною системою, виконаною у вигляді півмаски. Підокулярний простір заповнювався водою, за допомогою якої здійснювався контакт з очима. Незважаючи на всі незручності, деякі хворі все ж таки користувалися гідроскопами через крайню потребу контактної корекції зору.

А через один рік, 1888 року, швейцарський офтальмолог Адольф Гастон Ойген Фік (племінник Адольфа Ойгена Фіка з відомого «Закону дифузії Фіка») публікує в журналі «Archiv für Augen Heilkunde» статтю під назвою «Контактні окуляри». Це було перше повідомлення про контактні лінзи.

Спочатку Фік проводив експерименти на тваринах, і лише потім наважився перейти до людського ока. Виготовивши спочатку гіпсові виливки, Фік видув свої



перші лінзи.

У тому самому році було повідомлено про застосування подібних контактних лінз французьким офтальмологом Юджином Кальтом для лікування пацієнта з кератоконусом. Подальші подробиці носіння контактних лінз були опубліковані в дисертації Августа Мюллера в 1889 році. Теорія контактної корекції зору, розроблена Мюллером, базувалася на низці випробувань, проведених на своїх короткозорих очах. Мюллер використовував контактні лінзи, виготовлені оптиком Гімлером, нічого не знаючи про відкриття Фіка. Тому Август Мюллер також зарахований до першовідкривачів у цій галузі оптичної корекції зору.

Перші контактні лінзи були склеральними, тобто мали великий діаметр і були подібними до одностінних очних протезів. Оптична частина такої контактної лінзи спиралася на склеру, центральна оптична частина заломлювала промені. Для заповнення простору під лінзою використовувалася рідина з глюкозою або фізіологічний розчин.

Надалі контактні лінзи вдосконалювали різні фахівці-офтальмологи та оптики (з яких Д. Зульцер (1892 р.), Г. Дор (1892 р.) та інші). Мюллер, відомий складув із Вісбадена (Німеччина), налагодив перше виробництво контактних лінз. Хоча лінзи Мюллера залишалися лише звичайними очними протезами, вони мали низку переваг порівняно з колишніми зразками. Так, склеральна частина була виготовлена з білого скла, а оптична – з прозорого.

У 1914–1924 роках контактні лінзи стали доступнішими завдяки масовому виробництву в Єні відомим німецьким оптичним підприємством Carl Zeiss. Для забезпечення можливості вибору оптимальної форми лінзи для конкретного ока підприємство випускало набори



контактних лінз. Після «примірки» найбільш зручною лінзою виготовляли індивідуальну склеральну лінзу. Також на відміну від лінз Мюллера лінзи Цейса забезпечували кращу переносимість завдяки шліфуванню.

Виготовлення склеральних лінз зі скла Мюллера та покращання оптичних форм лінз Цейса увінчало наприкінці 20-х років ХХ ст. перший етап історії розвитку контактних лінз. Основним досягненням цього періоду є розвиток серійного виробництва оптично бездоганих склеральних лінз. Другий етап (1929–1948 рр.) знаменується спробами поліпшення наявних моделей щодо форми та адаптації.

У 1929 році Іштван Чаподі запропонував метод індивідуального підбору форми склеральної лінзи за зліпками очей, зроблених за допомогою спеціальних пластмас. Але метод не набув поширення через небезпеку, незручність та дорожнечу.

Надалі великий внесок в удосконалення методів підбору та виготовлення контактних лінз зробили угорські офтальмологи Іштван Чаподі, Джозеф Даллос, І. Дьєрфі (1938 р.). Вони запропонували техніку виготовлення індивідуальних склеральних лінз за допомогою попереднього зняття зліпків з ока та підготовки на їх основі форм. У 30-х роках ХХ століття почали активно практикувати вилівки лінзи за шаблоном. Цей спосіб виробництва вперше був застосований американським оптометристом Теодором Обригом, який виявив, що непереносимість контактних лінз обумовлена їх тиском на ділянку лімба. Таким чином, третій період історії розвитку контактної корекції характеризується початком серійного випуску контактних лінз, значним поширенням їх застосування в оптиці, початком використання з діагностичною метою, а також як пролонгована очна лікарська форма в поєднанні з насиченням



фармакологічними препаратами.

До 1936 року всі склеральні лінзи виготовляли зі скла. Дьєрфі запропонував пластмасу як матеріал для виготовлення контактних лінз. Через один рік В. Файнблум, американський офтальмолог, почав виготовляти лінзи з пластмасовою склеральною частиною і скляною рогівкою. У тому самому році Дьєрфі та Обриг виготовили контактні лінзи повністю з пластмаси – поліметилметакрилату. Центральна оптична частина склеральної лінзи розміщувалася перед рогівкою, периферична опора або оптична частина прилягала до склери та утримувала лінзу на очному яблуку.

Застосування нового матеріалу дозволило значно підвищити якість продукції. Пластмаса має таку саму високу, як і скло, прозорість, не б'ється, менше важить, не взаємодіє з тканинами ока, нешкідлива. Завдяки відмінним технологічним властивостям матеріалу стали доступними нові, більш ефективні способи виготовлення лінз. Дьєрфі пресував контактні лінзи.

Пізніше Даллос відкрив метод точіння, який набув значного поширення. Цей метод був удосконалений Обригом у 1937 році. Методи підбору лінз також значно вдосконалили. У 1938 році Теодор Обриг запропонував для оцінювання положення лінзи на очному яблуку застосовувати розчин флуоресцеїну, який під час освітлення синім кольором флуоресціював і дозволяв оцінити товщину підлінзового простору в різних зонах лінзи. Після цього параметри лінзи коригували.

Незважаючи на всі вдосконалення, склеральні лінзи мали безліч недоліків – велику вагу, великі розміри, нерухомість на оці, утруднений обмін сліз у підлінзовому просторі, обмежений доступ кисню до рогівки. Усі ці фактори впливали на переносимість лінз та обмежували час їх носіння. До того ж процес підбору та виготовлення



склеральних лінз залишався дороговартісним і трудомістким. Переносимість лінз не вдалося покращити, навіть застосовуючи поліметилметакрилат або використовуючи фенестрацію, спеціальне оброблення для збільшення доступу кисню до підлінзового простору.

У 1936 році нью-йоркський оптометрист Вільям Фейнблум запропонував склеральні лінзи, виготовлені з комбінації скла та пластику, які були значно легші, ніж старі зі склопакетів.

У 1948 році каліфорнійський оптик Кевін Туохі репрезентував перші контактні лінзи, що нагадували сучасні газопроникні контактні лінзи. Ці повністю пластичні лінзи називали «рогівковими» контактними лінзами, оскільки вони були меншими за діаметром, ніж попередні контактні лінзи, й охоплювали лише чітку передню поверхню ока (рогівку).

Ранні тверді лінзи були виготовлені з непористого пластичного матеріалу, який називають поліметилметакрилат (ПММА). Хоча ці лінзи з ПММА не були газопроникними, але вони були обладнані таким чином, щоб рухатися з кожним блиманням, так що сльози, що не містять кисень, можуть «накочуватися» під лінзою, щоб зберегти роговицю здоровою.

Правильно підібрані контактні лінзи з ПММА для роговиці можна було носити впродовж 16 годин або довше. Успіхи в технологіях виготовлення лінз та знання окулістів призвели до масового звернення до цих жорстких пластикових контактних лінз у 50–60-х роках ХХ ст.

Найбільшою подією в історії контактних лінз був винахід перших гідрофільних («водяних») гідрогелевих м'яких контактних лінз чеських хіміків Отто Віхтерле та Драгослава Ліма в 1959 році.

Першим поштовхом до роботи над розроблення м'яких контактних лінз стала його випадкова розмова в



поїзді дорогою з Оломоуца до Праги в 1952 році. Партнер (доктор Пур) прочитав статтю експерта про можливості хірургічної заміни очей.

Віхтерле зрозумів, що пластик буде кращим матеріалом для імплантатів, ніж дорогоцінні метали. Тому він почав розробляти теорію тривимірного гідрофільного полімеру, який би добре переносився оком. Найбільш підходящий гель НЕМА (полігідроксіетилметакрилатний гель), який поглинав близько 40 % води, був прозорим і мав хороші механічні властивості. Проблема полягала в його обробленні. Спочатку гель розливали у форми, але лінзи рвалися, коли форми відкривалися та мали неправильні краї.

Однак у 1958 році зі звільненням з інституту Віхтерле дослідження гідрофільних гелів та лінз було ліквідоване. У 1961 році вчений придумав абсолютно новий спосіб оброблення гелю НЕМА – лиття у відкритих обертових формах, але оскільки не було можливості продовжити розвиток упровадження винаходу в Чехословацькій академії наук, Віхтерле почав займатися цим методом у хатніх умовах. Відтак, наприкінці 1961 року йому вдалося довести у своїй квартирі, що високоякісні контактні лінзи можна виготовити за мінімальних витрат методом мономерного відцентрового лиття в обертових формах. Цей перший пристрій для виготовлення контактних лінз є дуже відомим, адже зібрано його було з набору дитячого конструктора марки Merkur (рис. 2.3).

Після успішного випробування цих лінз (знову в клініці з доктором Дрейфусом) Віхтерле подумав, що виробництво лінз пов'язане з великими економічними інтересами, особливо в США. Аналогічних висновків дійшли державні установи, і тому Віхтерле запропонував розвивати дослідження лінз у рамках держустанови. Але



він вимагав сорок працівників для проведення робіт поза інститутом, оскільки стверджував, що це дослідження не належить до Інституту Академії наук.



Рисунок 2.3 – Сконструйований Віхтерле з іграшки Merkur апарат для виробництва м'яких контактних лінз (музей Merkur у Полице-над-Метуї) [8]

Починаючи з 1963 року, коли виробничі методи вдосконалили, інтерес до контактних лінз, а також довіра до них зросли. Було також одержано відповідь США, і після декількох місяців переговорів 12 березня 1965 року в Празі було підписано ліцензійну угоду з Робертом Моррісоном та Національною корпорацією з розвитку патентних справ (NPDC), яку представляли Мартін Поллак та Джером Фельдман. Вони заснували акціонерне



товариство «Корпоративний гнучкий контактний об'єктив», партнером якого в субліцензії в 1966 році стала компанія Bausch & Lomb – один із найважливіших сьогодні виробників контактних лінз. Коли в березні 1971 року Управління харчових продуктів та лікарських засобів видало ліцензію на продаж лінз у США, акції компанії V&L зросли настільки різко, що акціонерний капітал компанії за одну ніч виріс на 250 мільйонів доларів.

Через їх більший комфорт м'які контакти незабаром стали популярнішими за жорсткі контактні лінзи з ПММА. Сьогодні, незважаючи на наявність жорстких газопроникних контактів, які часто забезпечують більш чітке бачення, ніж м'які лінзи та надзвичайно гарну проникність кисню, більше ніж 90 % відсотків контактних лінз, призначених у США, є м'якими лінзами.

У 1981 році в США та Західній Європі з'являються лінзи для тривалого носіння.

У 1987 році вперше з'являються контактні лінзи, що дозволяють змінити колір очей.

У 1996 році вперше з'являються в продажі лінзи з фільтром, що захищають очі від дії ультрафіолету.

Двохтисячний рік ознаменувався появою перших контактних лінз із силіконових гідрогелів, що мають високу газопроникність, призначених для тривалого безперервного (до 1 місяця без зняття на ніч) носіння.

З моменту появи м'яких контактних лінз було вдосконалено їх конструкцію, що дозволило покращити експлуатаційні показники. Перші лінзи мали велику товщину, що спричинило спотворення зорового сприйняття. У міру вдосконалення конструкції та процесу виготовлення лінз зорове сприйняття та показники носіння покращувалися. Полімер НЕМА і досі є основою більшості матеріалів м'яких контактних лінз, хоча різні виробники використовують деякі модифікації.



Розроблення м'яких лінз дало потужний поштовх до розвитку промисловості контактних лінз. Такі лінзи зручні за першого застосування і майже не потребують адаптації, завдяки цьому багато хто з тих, які користувалися окулярами, переходять на контактні лінзи.

2.1.6 Основні поняття біосумісності того часу

Більшість імплантів до 1950 року мали низьку ймовірність успіху через погане розуміння біосумісності та стерилізації. До факторів, які сприяють біосумісності, відносять хімічний склад імплантату, вилуговані речовини, форму, механіку та дизайн. Ранні дослідження, особливо з металами, були зосереджені переважно на ідеях із хімії для пояснення спостережуваної біореакції.

Можливо, перше дослідження, що оцінювало біореактивність матеріалів імплантів *in vivo* (тобто у природних умовах), було проведено Х. С. Левертом (1829 р.). Золото, срібло, свинець і платина досліджували на собаках, і, зокрема, виявилось, що платина добре переноситься. У 1886 році досліджували пластини для фіксації кісток із нікельованої листової сталі з нікельованими гвинтами. У 1924 році А. Зіролд опублікував дослідження реакції тканин на різні матеріали в собак. Було виявлено, що залізо і сталь швидко зазнають корозії, що призводить до резорбції сусідньої кістки. Натомість мідь, магній, алюмінієвий сплав, цинк і нікель знебарвлювали оточуючі тканини. Золото, срібло, свинець і алюміній допускалися, але механічні властивості були недостатніми. Стеліт, сплав Co-Cr-Mo добре переносився і був міцним. У 1926 р. М. Ларг відзначив інертність нержавіючої сталі 18-8, що містить молібден. До 1929 року сплав віталію (65 % Co – 30 % Cr – 5 % Mo) розробили та



успішно використовували в стоматології. У 1947 році Дж. Коттон із Великобританії обговорював можливе використання титану і сплавів для медичних імплантатів.

У біосумісних матеріалах повинні бути кілька характеристик. По-перше, вони не повинні бути токсичними для клітин. Якщо медичний імплантат встановлений та вбиває оточуючі клітини, це, очевидно, спричинить ускладнення для пацієнта. По-друге, матеріал не повинен спричинювати імунної відповіді. Загальною проблемою медичних імплантатів є відторгнення, коли імунна система ідентифікує речовини в імплантаті як чужорідні та намагається боротися з ними. Це призводить до запалення та інфекції і може вплинути на функцію імплантату. Біосумісні матеріали також не повинні спричинювати хімічні реакції, що призводять до травм в організмі.

2.1.7 Розвиток пластмаси

Історія пластмас як матеріалів для імплантації не настільки давня, як металів, тому що до 40-х років ХХ ст. пластмас було мало. Можливо, перша стаття про імплантацію сучасного синтетичного полімеру – нейлону у вигляді шва, з'явилася в 1941 році.

Уже в 1939 році були опубліковані статті про імплантацію целофану, полімеру з рослин, який використовували як обгортку для кровоносних судин. Реакція на цей імплантат була описана як «виражена фіброзна реакція».

На початку 40-х років ХХ ст. з'явилися статті, в яких обговорювали реакцію на імплантований ПММА і нейлон.

Перша стаття про поліетилен як синтетичний



матеріал для імплантів була опублікована в 1947 році [9]. У статті зазначається, що виробництво поліетилену за допомогою нової технології полімеризації високого тиску почалося в 1936 році. Цей процес дозволив виготовляти поліетилен без фрагментів ініціаторів та інших добавок. Інграхем та ін. продемонстрували хороші результати під час імплантації (тобто легка реакція на чужорідне тіло) і пояснювали ці результати високою чистотою полімеру, який вони використовували.

У статті 1949 року коментується той факт, що добавки до багатьох пластмас мають тенденцію до «потіння», і цей факт може бути відповідальним за сильну біологічну реакцію на ці пластмаси. Вчені Лівін і Барберіо виявили енергійну реакцію стороннього тіла на целофан, Lucite та нейлон, але надзвичайно м'яку реакцію – на «новий пластик» Teflon [10].

2.2 Епоха «героя-хірурга»

Під час Першої світової війни, і особливо наприкінці війни, нещодавно розроблені високоякісні метали, керамічні та особливо полімерні матеріали перейшли від обмежень військового часу до доступності мирного часу. Можливості використання цих міцних інертних матеріалів одразу зацікавили хірургів потребою замінити хворі чи пошкоджені частини тіла. Матеріали, які спочатку виготовляли для літаків, автомобілів, годинників і радіоприймачів, застосовували для вирішення медичних проблем. До цих ранніх біоматеріалів належали силікони, поліуретани, тефлон, нейлон, метакрилати, титан і нержавіюча сталь.

Історичний контекст допомагає нам оцінити внесок, зроблений насамперед лікарями та стоматологами. Відразу



після Другої світової війни було мало випадків, щоб хірурги співпрацювали з вченими та інженерами. Лікарі та лікарі-стоматологи цієї епохи вважали доцільним винаходити (імпровізувати) там, де на кону було життя чи функціональність їхнього пацієнта. Крім того, існувала мінімальна державна регуляторна діяльність, а захист людських суб'єктів, який ми знаємо сьогодні, не існував. Лікареві безпосередньо були довірені життя і здоров'я пацієнта, він мав набагато більше свободи, ніж сьогодні, для героїчних дій, коли інші можливості були вичерпані. Ці лікарі читали про чудеса матеріалознавства після Другої світової війни. Дивлячись на пацієнта, відкритого на операційному столі, вони могли уявити собі заміни, мости, канали і навіть системи органів на основі таких матеріалів. Багато матеріалів випробували миттєво. Деяким випадково це вдавалося. Це були випробування високого ризику, але зазвичай вони відбувалися там, де інші варіанти були недоступними. Термін «герой-хірург» здається виправданим, оскільки хірург часто ставив на карту життя (або якість життя) і був готовий зробити величезний технологічний та професійний стрибок, щоб виправити людину. Ця ера біоматеріалів швидко привела до нового порядку, що характеризувався науковим / технічним внеском, державним контролем якості та обміном рішеннями перед спробою застосувати нові процедури з високим ризиком. Проте фундамент ідей та матеріалів для галузі біоматеріалів був побудований мужніми, відданими справами, творчими особистостями, і важливо подивитися на цю основу, щоб зрозуміти багато поглядів, тенденцій та матеріалів, поширених сьогодні [1].



2.2.1 Інтраокулярні лінзи

Сер Гарольд Рідлі – доктор медичних наук (1906–2001) (рис. 2.4), винахідник пластикової інтраокулярної лінзи (ІОЛ), зробив ранні точні спостереження за біологічною реакцією на імплантати, що узгоджується з прийнятними на сьогодні ідеями біосумісності.



Рисунок 2.4 – Сер Гарольд Рідлі, винахідник інтраокулярної лінзи, посвячений у лицарі королевою Єлизаветою II за його досягнення [1]

Після Другої світової війни він мав можливість оглянути льотчиків, яким ненавмисно імпантували в очі осколки пластику від розбитих навісів винищувачів Spitfire та Hurricane (рис. 2.5). Уламки від купола літака Spitfire були джерелом натхнення для створення інтраокулярних лінз [1].



Рисунок 2.5 – Винищувач Spitfire

Більшість із цих льотчиків мали пластикові фрагменти через роки після війни. У той час прийнято було вважати, що людський організм не сприймає імплантованих сторонніх предметів, особливо в оці – реакція організму на осколок або кулю наводилася як приклад труднощів імплантації матеріалів в організм. Око є цікавим місцем імплантації, тому що ви можете зазирнути всередину через прозоре вікно, щоб спостерігати за реакцією. Коли Рідлі зробив це, він зазначив, що осколки зажили на місці без подальшої реакції. Їх, за його стандартом, терпіло око. Сьогодні ми б описали це стабільне загоєння без значного постійного запалення або подразнення як «біосумісне». Це раннє спостереження «біосумісності» в людей, можливо, перше, з використанням критеріїв, подібних до тих, що прийняті сьогодні.

На основі цього спостереження Рідлі відстежив джерело пластикових куполів – поліметилметакрилат ІСІ Perspex. Він використав цей матеріал для виготовлення лінз-імплантатів (ІОЛ), які після деяких експериментів



добре функціонують у людей як заміна натуральних лінз, видалених хірургічно, які були затьмарені катарактою. Перша імплантacja людині відбулася 29 листопада 1949 року. Упродовж багатьох років Рідлі був центром запеклих суперечок, оскільки він кидав виклик догмі, яка суперечила імплантації сторонніх матеріалів в очі – важко повірити, що імплантacja біоматеріалу спричинила такий резонанс. Через суперечку ця галузь виникла не відразу – це був початок 80-х років ХХ ст., перш ніж ІОЛ стали основною силою на ринку біомедичних пристроїв. Проникливі спостереження, креативність, наполегливість і хірургічний талант Рідлі наприкінці 40-х років ХХ ст. перетворилися на індустрію, яка в даний час застосовує понад 7 млн таких лінз щорічно для людей. Упродовж усієї історії людства катаракта означала сліпоту або хірургічну процедуру, внаслідок якої реципієнтові були потрібні товсті, неестетичні лінзи, які погано коригували зір. Концепція Рідлі з використанням пластикового матеріалу, визнаного «біосумісним», змінила хід історії та істотно покращила якість життя мільйонів людей із катарактою [11].

2.2.2 Протези стегна та коліна

Перша заміна стегна, ймовірно, була здійснена в 1891 році німецьким хірургом Теодором Глюком, який використав цементовану кулю зі слонової кістки. Ця процедура була невдалою. У період 1920–1950 рр. було здійснено чимало спроб розробити протез для заміщення стегна. Хірург М. Н. Сміт-Петерсен у 1925 році дослідив використання скляної півкулі для розміщення на кульшовому суглобі. Це не вдалося через низьку довговічність.



Хромокобальтові сплави та нержавіюча сталь мали поліпшені механічні властивості, і було досліджено багато їх варіантів. У 1938 році брати Джудет із Парижа, Роберт і Жан, досліджували акрилову поверхню для процедур на стегнах, але вона мала тенденцію до розхитування. Ідея використання швидкотверднучих стоматологічних акрилів для приклеювання протезів до кістки була розроблена доктором Едвардом Дж. Хабоушем у 1953 році. У 1956 році Маккі та Ватсон-Фаррар розробили «повне» стегно з металевою вертлюжною чашкою, яка була закріплена на місці. Вироби з металу, ймовірно, призвели до високого рівня ускладнень.

Саме Джон Чарнлі (1911–1982) (рис. 2.6), працюючи в ізольованому туберкульозному санаторії в Райтінгтоні (Манчестер, Англія), винайшов перший, дійсно успішний протез тазостегнового суглоба.

Стовбур стегнової кістки, кулькова головка та пластикова вертлюжна чашка виявилися розумним вирішенням проблеми заміни пошкодженого суглоба. У 1958 році доктор Дж. Чарнлі використовував тefлонову вертлюжну чашу з поганими результатами через залишки зношення. До 1961 року він використовував поліетиленову чашку з високою молекулярною масою і досягав набагато кращих показників успіху. Цікаво, що Чарнлі дізнався про високомолекулярний поліетилен від продавця, який збував нові пластикові шестерні одному зі своїх техніків. Доктор Денніс Сміт зробив важливий внесок у розроблення протезів кульшового суглоба, ознайомивши доктора Чарнлі з ПММА-цементами, розробленими в стоматології, та оптимізувавши ці цементи для заміни кульшового суглоба. Тотальне ендопротезування колінного суглоба запозичило елементи технології протезування кульшового суглоба, й успішні результати були одержані в період 1968–1972 рр., коли провідними були хірурги Френк Ганстон та Джон Інсолл.

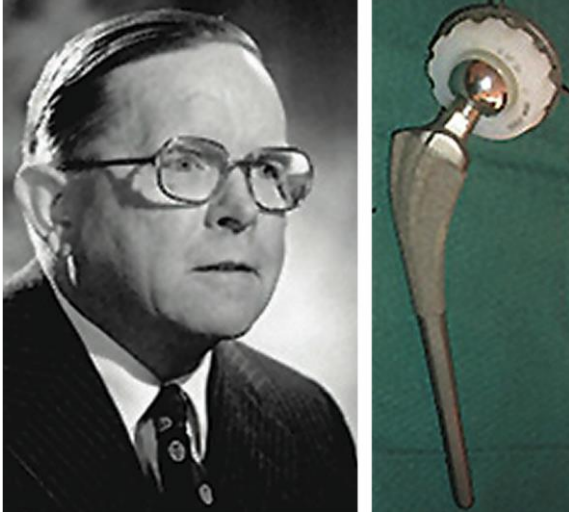


Рисунок 2.6 – Сер Джон Чарнлі та оригінальний протез кульшового суглоба Чарнлі [1]

2.2.3 Зубні імплантати

Деяка «передісторія» зубних імплантатів була вже описана вище. У 1809 році Маджіоло виготовив золотий імплант, поміщений у свіжі лунки для екстракції, до яких він прикріпив зуб після певного періоду загоєння. Це надзвичайно подібне до сучасних процедур імплантації зубів. У 1887 році ця процедура була використана з платиновим штифтом. Золото і платина дали погані результати з часом, тому ця процедура ніколи не була поширеною.

У 1937 році Венейбл використовував хірургічний сплав Vitallium (віталіум – торгова марка стелітового сплаву на основі кобальту, що містить, мас. %: 25–35 Cr, 4–6 Mo, 1,5–3,5 Ni, 0,2–0,35 C і є корозійностійким в окиснюваних середовищах) (рис. 2.7) та Co-Cr-Mo для таких імплантатів.



Рисунок 2.7 – Зубний протез,
виготовлений із використанням сплаву віталіум [12]

Також приблизно в 1937 р. Строк у Гарварді застосував гвинтовий імплантат Vitallium, і це могло бути першим успішним зубним імплантатом. Потім відбулася низка розробок у хірургічних процедурах та дизайні імплантатів (наприклад, ендостеальний лопатковий імплантат).

Пер Ингвар Бранемарк, хірург-ортопед із Лундського університету (Швеція), імплантував експериментальний пристрій – титановий циліндр, який вкручували в кістку кролика для спостереження за реакціями загоєння. Після завершення експерименту, який тривав кілька місяців, він спробував видалити титановий пристрій і виявив, що він щільно вбудований у кістку [13]. Доктор Бранемарк назвав це явище «остеоінтеграцією» та дослідив застосування титанових імплантатів для хірургічних і стоматологічних процедур. Він також розробив хірургічні протоколи для імплантації зубів із низьким рівнем впливу, які зменшили некроз тканин і підвищили ймовірність хороших результатів. Більшість зубних імплантатів і багато інших ортопедичних імплантатів на сьогодні виготовляють із титану та його сплавів.



2.2.4 Штучна нирка

Ниркова недостатність упродовж більшої частини історії була вироком до смерті, що триває приблизно один місяць. У 1910 році в університеті Джона Хопкінса перші спроби вивести токсини з крові зробили Джон Джейкоб Авель. Експерименти проводили з кролячою кров'ю, і виконати цю процедуру на людях було неможливо.

У 1943 році в окупованій нацистами Голландії, Віллем Колф, лікар, який лише починав свою кар'єру в той час, побудував систему барабанного діалізатора зі 100-літрового бака, дерев'яних рейок і 130 футів целюлозної ковбасної оболонки як діалізної мембрани. Деякі успіхи були помічені в порятунку життів, коли до цього був лише один неприємний результат – ниркова недостатність. Колф переніс свої ідеї до Сполучених Штатів і в 1960 році в клініці Клівленда розробив «штучну нирку пральної машини» (рис. 2.8).

Великий прогрес у нирковому діалізі був досягнутий доктором Белдінгом Скрібнером із Вашингтонського університету. Скрібнер розробив метод регулярного доступу до кровотоку для діалізного лікування. До цього, лише після кількох процедур, місця доступу до крові були використані, і подальший діаліз був неможливим.



Рисунок 2.8 – Віллем Колф (у центрі) та штучна нирка пральної машини [1]

Побачивши потенціал діалізу для допомоги пацієнтам із гострим болем, Скрібнер розповідає історію прокидання серед ночі з ідеєю отримати легкий доступ до крові – шунта, імплантованого між артерією та веною, що виходила через шкіру як «U». Через відкриту частину шунта можна було легко отримати доступ крові. Коли доктор Скрібнер почув про новий пластик Teflon®, він уявив, як вивести кров із кровоносних судин і потрапити в них. У 1960 році він, Уейн Квінтон і Девід Ділард винайшли революційний пристрій – шунт Скрібнера. У цьому пристрої були використані тефлонові трубки для



доступу до судин, манжета Dacron®, яка проходить через шкіру, і трубка із силіконової гуми для кровотоку. Згодом за допомогою пристрою урятували життя багатьох людей із термінальною стадією захворювання нирок в усьому світі. Першим пролікованим пацієнтом був Клайд Шілдс. Завдяки лікуванню з використанням нової техніки шунтування він прожив із хронічною нирковою недостатністю більше ніж одинадцять років і помер у 1971 році. Цікаво, що доктор Скрібнер відмовився запатентувати свій винахід через його важливість для медичної допомоги. Додатковий важливий внесок у створення штучної нирки зробив професор хімічної інженерії Лес Бабб (Університет Вашингтона), який, працюючи зі Скрібнером, покращив ефективність діалізу та винайшов міксер для дозування діалізної рідини. Перший діалізний центр був відкритий у Сіетлі з використанням цих важливих технологічних досягнень.

Винахід Скрібнера створив нову проблему для клінічної практики та моральну дилему для лікарів: хто лікуватиметься, якщо можливе лікування обмежене? Етичні проблеми, що виникають у зв'язку з цією дилемою, відомі як досвід Сіетла. У президентському зверненні Скрібнера до Американського товариства штучних внутрішніх органів (1964) обговорювалися проблеми відбору пацієнтів, припинення лікування, самогубства пацієнтів, гідної смерті та відбору для трансплантації. Цей досвід вибору тих, хто отримуватиме діаліз, часто вважається початком біоетики [14].

2.2.5 Штучне серце

Віллем Колфф також був піонером у розвитку штучного серця. Перше штучне серце в Західній півкулі



імплантував собаці в 1957 році (російське штучне серце було імплантовано собаці в кінці 30-х ХХ ст.). Штучне серце Колфа було виготовлене з термореактивного полівінілхлориду, відлитого всередині порожнистих форм для запобігання утворенню швів. У 1953 році Джон Гіббон винайшов серцево-легеневу машину, але це було корисно лише для гострого лікування, наприклад під час операції на відкритому серці.

У 1964 році Національний інститут серця і легенів поставив за мету створення штучного серця до 1970 року. Доктор Майкл Дебейкі імплантував людині допоміжний пристрій для лівого шлуночка в 1966 році, а доктори Дентон Кулі та Вільям Холл імплантували людині повністю штучне серце з поліуретану в 1969 році. У період 1982–1985 рр. доктор Вільям де Вріс імплантував ряд сердець Jarvik на основі розробок, створених докторами Кліффорд Кван-Гетт і Дональд Лайман – пацієнти жили до 620 днів із пристроєм Jarvik 7.

У 60-х і 70-х роках механічні серця розробляли Національні інститути охорони здоров'я, але вони були значною мірою невідомі громадськості. Потім у 1967 році Крістіан Бернард провів перше пересадження серця людини, подія, яка викликала всесвітній інтерес: люди раптово усвідомили, що заміна серця – це спосіб лікування серцевої недостатності. У 1969 році Дентон Кулі виконав першу імплантацію тимчасового штучного серця, і примітивний пристрій підтримував пацієнта впродовж майже трьох днів, поки донор не був знайдений терміновим зверненням до преси. Після ще півтора десятиліття досліджень, підтримуваних NIH, серце Jarvik 7 стало першим штучним серцем, імплантованим як постійна заміна безнадійно хворого природного серця.

В Університеті Юти 2 грудня 1982 Вільям Девріс, доктор медичних наук, імплантував тотальний штучний



препарат Jarvik 7 Барні Кларку, стоматологу із Сіетла, який зголосився пройти процедуру новаторства, тому що хотів зробити внесок у медичну науку. Доктор Джарвік згадує, що перед операцією доктор Кларк сказав лікарям, що він не очікує прожити більше ніж декілька днів з експериментальним серцем, але він сподівається, що те, про що дізналися лікарі, може коли-небудь урятувати життя іншим [15].

2.2.6 Грудні імпланти

Грудний імплантат еволюціонував для усунення поганих результатів, досягнутих за безпосереднього введення речовин у груди для збільшення. У 50-х роках губки з полівінілового спирту були імплантовані як протези грудей, але результати з ними також були поганими. Насправді, у 60-х роках ХХ ст. у Каліфорнії та Юті класифікували ін'єкції силікону як кримінальне правопорушення.

Пластичні хірурги університету Техасу Томас Кронін та Френк Джиро винайшли перший на початку 60-х років ХХ ст. силіконовий грудний імплантат – силіконову оболонку, наповнену гелем. Упродовж багатьох років було випробувано багато варіантів цього пристрою, враховуючи обшивку пристрою пінополіуретаном (імплантат Natural Y). Цей варіант імплантату грудей загрожував проблемами. Однак основний гумо-силіконовий гелевий грудний імплантат був загалом взятий до виконання [16].

Першу пробну операцію провели хірурги собаці Есмеральді, якій пересадили силіконовий мішечок із гелем. Імплант ввели під шкіру і залишили його на кілька тижнів. Есмеральда зжувала шви, і довелося вилучити імпланти [17]. Загалом операція пройшла успішно і хірург Джиро

оголосив, що імпланти «безпечні, як вода». Невдовзі після цього хірурги розпочали пошук жінки, яка б погодилася на операцію. Весною 1962 року мати шістьох дітей Тіммі Джин Ліндсі лягла на операційний стіл у лікарні Джефферсона Дейвіса в Х'юстоні, штат Техас. Пані Ліндсі не планувала збільшувати груди, вона прийшла до шпиталю, щоб усунути татуювання на них, а лікарі запропонували їй стати добровольцем у першій операції зі збільшення розміру грудей (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Тіммі Джин Ліндсі: до операції,
після і зараз [17]

Хірург Кронін розповів про операцію на засіданні Міжнародного товариства пластичних естетичних хірургів (ISAPS) в окрузі Вашингтон у 1963 році.

З 1992 р. до 2006 р. силіконові імпланти зникли з американського ринку для рішень Федерального управління США з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів (FDA) через надто велику кількість скарг через розриви та протікання. Хірурги продовжували використовувати імпланти, які заповнювали



розчином із сіллю. Після низки розслідувань FDA дійшло висновку: силіконові груди безпечні за невеликого ризику захворювання лімфоми [17].

2.2.7 Судинні трансплантати

Хірургам давно були потрібні методи та матеріали для відновлення пошкоджених та хворих кровоносних судин. На початку ХХ століття доктор Алексіс Каррел розробив методи анастомозування (зшивання) кровоносних судин, за це досягнення він отримав Нобелівську премію з медицини в 1912 році. У 1942 році Блекмор використовував металеві трубки з віталієм, щоб закрити артеріальні дефекти в поранених на війні солдат. Стажер Артур Вурхіз (1922–1992) у 1947 році помітив під час патологоанатомічного дослідження, що тканина виросла навколо шовкового шва, залишеного всередині лабораторної тварини. Це спостереження стимулювало ідею про те, що тканинна трубка також може загоюватися, «заселяючись» у тканини тіла. Можливо, таку реакцію загоєння в пробірці можна було б використати для заміни артерії? Його перші експериментальні судинні трансплантати були зшиті із шовкової хустки, а потім – із парашутної тканини (Vinylon N), використовуючи швейну машину дружини.

Перший людський імплантат протезного судинного трансплантата поставлений у 1952 році. Пацієнт прожив багато років після цієї процедури, що надихнуло багатьох хірургів скопіювати цю процедуру. До 1954 року була опублікована інша стаття, яка встановлювала очевидні переваги пористої (тканинної) трубки над твердою поліетиленовою трубкою [18]. У 1958 році в підручнику із судинної хірургії була описана така методика [19]:



«Териленову, орлонську або нейлонову тканину купують у магазині драпіровок і вирізають рожевими ножицями до потрібної форми. Потім її зшивають ниткою з подібного матеріалу в трубку і стерилізують автоклавуванням перед використанням».

2.2.8 Стенти

Частково закупорені коронарні артерії призводять до стенокардії, зниження функціональності серця, а, зрештою, в разі закупорення артерії (тобто інфаркту міокарда) – загибелі ділянки серцевого м'яза. Під час обхідних операцій беруть ділянку вени з іншої частини тіла і замінюють оклюзійну коронарну артерію чистим каналом. Такі операції довготривалі, тяжкопереносні для пацієнта і дороговартісні. Синтетичні судинні трансплантати діаметром 3 мм, що відповідають анатомії коронарної артерії людини, тромбуються і тому не можуть бути використані. Інший варіант – черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА). У цій процедурі балон вводять на катетері в коронарну артерію і потім надувають, щоб відкрити просвіт оклюзійної судини. Однак у багатьох випадках коронарна артерія може спазмувати і закритися від травми процедури. Винахід стента коронарної артерії – розширюваної металевої сітки, яка тримає просвіт відкритим після ЧТКА, став великою революцією в лікуванні ішемічної оклюзійної хвороби. З його власних слів, доктор Хуліо Пальмаз описує походження та історію серцево-судинного стента.

Доктор Пальмаз розробив замість пружини або витка металеву трубку з прорізами з нержавіючої сталі з повітряними кульками. Відчуваючи різні конструкції і типи металу, в кінцевому підсумку було розроблено стент



(рис. 2.10) Palmaz-Schatz, який розмістили в коронарних судинах собак у 1985 році, а за фінансової підтримки Johnson & Johnson – у людей у 1987. Це було утруднено через проблеми з доставленням і високою частотою ускладнень.

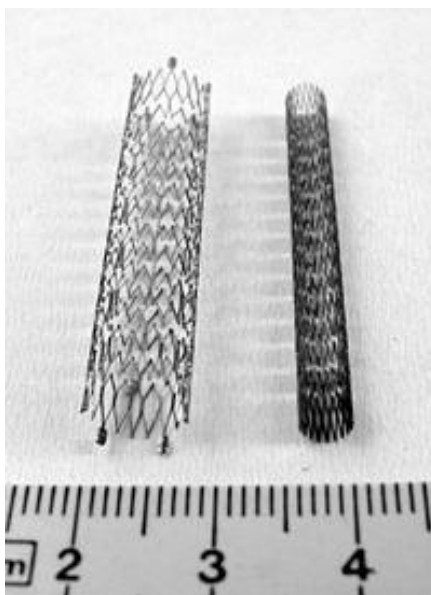


Рисунок 2.10 – Стент для периферичної артерії: в стислому (праворуч) і розправленому (зліва) стані [20]

2.2.9 Кардіостимулятори

У Лондоні в 1788 році Чарльз Кіт написав «Нарис відновлення очевидно мертвих», де обговорював електричні розряди до грудей для реанімації серця. У період 1820–1880 рр. вже було відомо, що електричні поштовхи можуть модулювати серцебиття (і, звичайно,



враховувати історію Франкенштейна з тієї епохи). Винахід портативного кардіостимулятора, що важко переноситься за сучасними мірками, може відбуватися майже одночасно у двох групах (1930–1931): Альбертом С. Хайманом (США) (рис. 2.11) та доктором Марком К. Лідвіллом (працюючи в Австралії з фізиком майором Едгаром Бутом).



Рисунок 2.11 – Портативний кардіостимулятор Albert Human Model II, близько 1932–1933 років [1]

Канадський інженер-електрик Джон Хопс, проводячи дослідження з гіпотермії в 1949 р., винайшов ранній серцевий кардіостимулятор. Відкриття Хепса полягало в тому, що якщо охолоджене серце перестане битися, воно може електрично перезапуститися. Це



привело до винайдення Хопсом серцевого кардіостимулятора з вакуумною трубкою в 1950 році. Пол М. Золл розробив кардіостимулятор спільно з компанією Electrodyne в 1952 р. Прилад розміром із великий настільний радіоприймач живився зовнішнім струмом і стимулював серце за допомогою електродів, розміщених на грудях. Ця терапія спричинювала біль та опіки, хоча могла прискорити серце. У період 1957–1958 рр. граф Е. Баккен, засновник Medtronic, Inc., розробив перший носійний транзисторизований (зовнішній) кардіостимулятор на прохання серцевого хірурга доктора К. Уолтона Ліллехей. Баккен швидко виготовив прототип, який Ліллехей використовував на дітях із блокуванням серця після хірургії. Medtronic комерційно випустив цей носимий транзисторизований пристрій як пейсмейкер 5800.

У 1959 році інженер Вілсон Грейтбатч та кардіолог У. М. Чардак розробили перший повністю імплантований кардіостимулятор. Вони використали два транзистори Texas Instruments, технічне нововведення, що дозволяло невеликі розміри та низьку витрату енергії. Емулятор кардіостимулятора був укладений в епоксидну клітину, щоб запобігти інактивації рідин організму.

2.2.10 Клапани серця

Розвиток протезного клапана серця паралельно відбувався в кардіохірургії. Поки серце не вдасться зупинити і відточити кровотік, заміна клапана буде складною проблемою. Чарльз Хуфнагель у 1952 р. імплантував клапан, що складався з трубки з ПММА та нейлонової кулі в серці, що б'ється (рис. 2.12).



Рисунок 2.12 – Серцевий клапан Hufnagel, що складається з трубки з поліметилметакрилату і нейлонової кульки [1]

Це була героїчна операція і переважно невдала, але вона надихнула серцевих хірургів вважати, що протези клапанів можливі. Розвиток серцево-легеневої машини 1953 року Гіббоном дозволило провести наступний етап еволюції протеза серця. У 1960 році хірург Альберт Старр здійснив заміну мітрального клапана в людини, використовуючи конструкцію клапана, що складається із силіконової кульки та поліметилметакрилатної клітки (пізніше замінена кліткою з нержавіючої сталі). Клапан винайшов інженер Лоуелл Едвардс. Серцевий клапан ґрунтувався на конструкції пробки для пляшок, винайденій у 1858 році. Старр цитує це так: «Давайте зробимо клапан,



який працює, і не турбуємося про його зовнішній вигляд», – посилаючись на конструкцію Едвардса, що кардинально відрізнялася від клапана з листочком, який природа сформувала в ссавців. До винайдення клапана Старра – Едвардса жодна людина не жила з протезним клапаном серця довше ніж три місяці. Було встановлено, що цей клапан забезпечує хорошу виживаність пацієнтів. Основними проблемами розвитку клапана в ту епоху були тромбоз і довговічність. Воррен Хенкок розпочав розроблення першого серцевого клапана з листової тканини в 1969 році, а його компанія та клапан були придбані Johnson & Johnson у 1979 році.

2.2.11 Доставка ліків і контрольоване випускання

Упродовж більшої частини анамнезу ліки вводили перорально або шприцом для підшкірних ін'єкцій. Загалом не було жодних спроб модулювати швидкість надходження препарату в організм. У 1949 році Дейл Вурстер винайшов те, що зараз відомо як метод Вурстера, який дозволяв інкапсулювати пігулки і таблетки, а отже, сповільнювати швидкість їх вивільнення. Проте сучасні ідеї контрольованого вивільнення простежуються до лікаря Джуда Фолкмана. Лікар Фолкман помітив, що барвники глибоко проникають у силіконовий каучук, і на підставі цього припустив, що ліки можуть робити те саме. Він запечатав ізопротеренол (препарат, який використовують для лікування блокади серця) у силіконові трубки та імплантував їх у серця собак [21]. Фолкман відзначив відстрочене вивільнення і пізніше застосував ту саму ідею для доставки стероїду для контролю за народжуваністю. Він подарував цю безпатентну розробку Всесвітній раді з народонаселення. Підприємець і хімік



Александро Заффароні почув про роботу Фолкмана і в 1970 році заснував компанію Alza (спочатку названа Pharmetrics), щоб розвивати ці ідеї для фармацевтичної промисловості. Компанія розробила низку нових полімерів для контрольованого вивільнення, а також нові стратегії доставлення. Alza була лідером у запуску цієї нової галузі, яка сьогодні так важлива [22].

2.3 Розроблені нові біоматеріали та інженерні пристрої

На відміну від біоматеріалів епохи хірурга-героя, коли для виготовлення медичних пристроїв використовували переважно стандартні матеріали, у 60-х роках ХХ ст. роках було отримано матеріали, розроблені спеціально для застосування як біоматеріали. У цій частині наведені деякі ключові класи матеріалів та їх еволюція від сировини до синтезованих біоматеріалів.

2.3.1 Силікони

Хоча клас полімерів, відомих як силікони, досліджували впродовж багатьох років, лише на початку 40-х років ХХ ст. Юджин Рохов став піонером у масштабуванні та виробництві комерційних силіконів за допомогою реакції хлористого метилу з кремнієм за наявності каталізаторів. У книзі Рохова 1946 року «Хімія силіконів» він анекдотично коментував низьку токсичність силіконів, але не запропонував застосування в медицині. Можливо, перше повідомлення про силікони для імплантації було від Лахі (1946) [23]. Потенціал використання цих матеріалів у медичних цілях був реалізований незабаром після цього. У книзі про силікони



1954 року Макгрегор має цілий розділ під назвою «Фізіологічна реакція на силікони». Були цитовані токсикологічні дослідження, які приписують Макгрегору, що кількість силіконів, які люди можуть приймати у свій організм, має бути «цілком нешкідливою». Він без посилянь згадує про застосування силіконової гуми в штучних нирках. Гумові решітки із силіконовим покриттям також використовували для підтримання діалізної мембрани [24].

2.3.2 Поліуретани

Поліуретан був винайдений Отто Байєром та його колегами в Німеччині в 1937 році. Хімія поліуретанів, по суті, пропонувала широкий спектр синтетичних варіантів, що приводять до твердих пластмас, гнучких плівок або еластомерів. Цікаво, що це був перший клас полімерів, який демонстрував еластичність каучуку без ковалентного зшивання. Ще в 1959 році поліуретани були досліджені для біомедичних застосувань, зокрема серцевих клапанів [25]. У середині 60-х років був розроблений клас сегментованих поліуретанів, які продемонстрували як хорошу біосумісність, так і чудову довговічність у біологічних розчинах за температури 37 °C [26]. Ці сегментовані поліуретани, що продають під назвою Biomer компанією Ethicon і засновані на DuPont Lycra, склалися з діафрагм насоса Jarvik 7, які були імплантовані семи особам.

2.3.3 Тефлон

Хімік із фірми DuPont Рой Планкетт відкрив надзвичайно інертний полімер Teflon



(політетрафторетилен) (ПТФЕ) у 1938 році. Вільям Л. Гор і його дружина Вів у 1958 році заснували компанію з використання Teflon для ізоляції дротів. У 1969 році їх син Боб виявив, що Teflon під час нагрівання та розтягування утворює пористу мембрану з привабливими фізичними та хімічними властивостями. Білл Гор розповідає історію, що на крісельному підйомнику на гірськолижному курорті він витяг із кишені парки шматок пористої тефлонової трубки, щоб показати своєму колезі-пасажиrowі. Лижник був лікарем і попросив випробувати зразок судинного протеза. Тепер пористий тефлон Goretex та подібні розширені ПТФЕ є провідними синтетичними судинними трансплантатами, а також їх використовують у хірургії та біотехнології.

2.3.4 Гідрогелі

Гідрогелі були знайдені в природі з часів еволюції життя на Землі. Бактеріальні в біоплівки, гідратовані компоненти позаклітинного матриксу та рослинні структури є повсюдно поширеними, набряклими від води мотивами в природі. Желатин і агар також були відомі, їх використовували для різних застосувань на початку людської історії. Але сучасну історію гідрогелів як клас матеріалів, призначених для медичних застосувань, можна точно простежити.

У 1936 році вчені DuPont опублікували статтю про нещодавно синтезовані метакрилові полімери. У цій праці було згадано полі-2-гідроксіетилметакрилат (polyHEMA). Він був коротко описаний як твердий, крихкий, склоподібний полімер, і очевидно не вважався важливим. Після цієї статті polyHEMA була, по суті, забута до 1960 року. Віхтерле і Лім опублікували в журналі Nature статтю,



в якій описують полімеризацію мономеру НЕМА й зшивального агента за наявності води та інших розчинників [27]. Замість крихкого полімеру вони отримали м'який, набряклий від води, еластичний, прозорий гель. Віхтерле розробив апарат (спочатку створений із дитячого конструктора; рис. 2.3) для відцентрового лиття гідрогелю в контактні лінзи з відповідною силою заломлення.

Інтерес і застосування гідрогелів із роками неухильно зростали. До важливих ранніх застосувань належали акриламідні гелі для електрофорезу, пористі губки з полівінілового спирту (Івалон) як імплантати, багато гідрогелевих складів як м'які контактні лінзи та альгінатні гелі для інкапсуляції клітин.

2.3.5 Поліетиленгліколь

Поліетиленгліколь (ПЕГ), який також називають поліетиленоксидом (ПЕО) у формі високої молекулярної маси, можна віднести до категорії гідрогелю, особливо якщо ланцюги зшиті. Однак ПЕГ має багато інших застосувань і реалізацій.

Низька реактивність ПЕГ з живими організмами була відома щонайменше з 1944 року, коли його досліджували як можливий засіб для внутрішньовенного введення жиророзчинних гормонів [28]. У середині 70-х років ХХ ст. Френк Девіс та його колеги виявили, що якщо б ланцюги ПЕГ були приєднані до ферментів і білків, вони мали б набагато довший функціональний час перебування *in vivo*, ніж біомолекули, які не були ПЕГільовані [29]. Професор Едвард Мерріл із Массачусетського технологічного інституту, ґрунтуючись на тому, що він назвав «різноманітними доказами» з літератури, прийшов



до висновку, що поверхнево іммобілізований ПЕГ буде протистояти білку та поглинанню клітин. Експериментальні результати його дослідницької групи на початку 80-х років підтвердили цей висновок [30]. Розробки синтетичної хімії доктора Мілтона Харріса в Університеті Алабами, Хантсвілл, значно прискорили застосування ПЕГ для вирішення широкого кола біомедичних проблем.

2.3.6 Полімолочно-гліколева кислота

Хоча спочатку була відкрита в 1833 році аніонна полімеризація з циклічного лактидного мономеру, на початку 60-х років ХХ ст. стало можливим створення матеріалів із механічними властивостями, порівняними з дакроном.

Першою публікацією щодо застосування полімолочної кислоти в медицині може бути Kulkarni et al. (1966) [31]. Ця група продемонструвала, що полімер повільно розкладався після імплантації в морських свинок або шурів і добре переносився організмами. Катрайт та ін. (1971) першими застосували цей полімер для ортопедичної фіксації [32]. Згодом були розроблені полігліколева кислота та сополімери молочної та гліколевої кислот. Ранні клінічні застосування полімерів у цій низці були для швів, ґрунтувалися на праці Джо Фразза та Еда Шмітта з David & Geck, Inc. [33]. Полімери гліколевої/молочної кислоти також широко використовували для контрольованого вивільнення ліків і білків. Група професора Роберта Лангера з Массачусетського технологічного інституту була лідером у розробленні цих полімерів у вигляді пористих каркасів для тканинної інженерії [34].



2.3.7 Гідроксіапатит

Гідроксіапатит є одним із найбільш вивчених матеріалів для загоєння кісток. Це природний мінерал, компонент кістки та синтезований матеріал із широким використанням у медицині. Гідроксіапатит можна легко зробити у вигляді порошку.

Одними з перших, хто описали біомедичні застосування цього матеріалу, були Levitt et al. (1969). Вони використали гаряче пресування гідроксіапатиту у форму, корисну для біологічних експериментів [35]. З цієї ранньої оцінки аспекту матеріалознавства природного біомінералу появилися тисячі статей. Насправді, перламутровий імплантат, описаний у розділі до історії, може бути вдячним своєю ефективністю гідроксіапатиту – було показано, що карбонат кальцію перламутру може перетворюватися в розчинах фосфатів на гідроксіапатит [36].

2.3.8 Титан

У 1791 році Вільям Грегор, хімік-любитель із Корнуолла, використав магніт для вилучення руди з місцевої річки, яку ми зараз знаємо як ільменіт. Потім він витягнув залізо з цього чорного порошку за допомогою соляної кислоти, і отримав залишок, який був неочищеним оксидом титану. Після 1932 року процес, розроблений Вільямом Кроллом, дозволив проводити комерційне вилучення титану з мінеральних джерел. Наприкінці Другої світової війни методи металургії титану та титанові матеріали пройшли шлях від військового застосування до використання в мирний час. До 1940 року з титановими імплантатами вже було досягнуто задовільних результатів [37]. Основним проривом у використанні титану для



імплантатів кісткової тканини стало відкриття остеоінтеграції Бранемарком, описане вище в розділі про зубні імплантати.

2.3.9 Біоскло

Біоскло є важливим серед біоматеріалів як один із перших повністю синтетичних матеріалів, який безперешкодно зв'язується з кісткою.

Його розробили професор Ларрі Хенч та його колеги. У 1967 році Хенч був доцентом університету Флориди. У той час його робота була зосереджена на скляних матеріалах та їх взаємодії з ядерним випромінюванням. У серпні того самого року він їздив на Конференцію з армійських матеріалів у Сагаморі, штат Нью-Йорк, із полковником США, який щойно повернувся з В'єтнаму, де він керував постачаннями до 15 підрозділів хірургічної лікарні мобільної армії. Полковник був не дуже зацікавлений у радіаційній стійкості скла. Швидше за все, він кинув виклик Хенчу таким чином: сотні кінцівок на тиждень у В'єтнамі ампутували через те, що в організмі було виявлено, що він відкидає метали та полімерні матеріали, які використовують для відновлення тіла. «Якщо ви можете зробити матеріал, який буде протистояти гамма-випромінюванням, то чому б не зробити матеріал, якому організм не буде чинити спротив?»

Хенч повернувся з конференції і написав пропозицію в американське медичне командування досліджень та розробок.

У жовтні 1969 р. проєкт був профінансований для перевірки гіпотези про те, що окуляри на основі силікату та склокераміки, що містять критичні кількості іонів Са та Р, не будуть відторгнуті кісткою.



У листопаді 1969 року Хенч виготовив невеликі прямокутники з того, що він назвав склом 45S5 (44,5 мас. % SiO_2), а Тед Грінлі, доцент кафедри ортопедичної хірургії Університету Флориди, імплантував їх у стегнові кістки в лікарні для ветеранів у Гейнсвіллі. Шість тижнів потому Грінлі зателефонував Хенчу: «Ларрі, які зразки ти мені дав? Вони не вийшли з кістки. Я розтягнув їх, натиснув на них, зламав кістку, а вони все ще скріплені на місці» [1].

Так і виникло біоскло. Пізніші дослідження Хенча, використовуючи обладнання для поверхневого аналізу, показали, що поверхня біоскла в біологічних рідинах перетворюється з багатої на силікати композиції на структуру, багату фосфатами, можливо, подібну до гідроксіапатиту [38].

2.4 Сучасна епоха

Ймовірно, що сучасна епоха в історії біоматеріалів, розроблених для контролю конкретних біологічних реакцій, була започаткована швидким розвитком сучасної біології (біоматеріали другого та третього покоління).

У 60-ті роки ХХ ст., коли в галузь біоматеріалів закладалися її основоположні принципи та ідеї, такі поняття, як рецептори клітинної поверхні, фактори росту, ядерний контроль експресії білка і фенотипу, клітинні приєднання білків і доставлення генів були або суперечливими спостереженнями, або невідкритими явищами.

Таким чином, піонери в цій галузі не могли розробити матеріали з урахуванням цих ідей. Заслуга спільноти біоматеріалів у тому, що вона швидко сприйняла та використала нові ідеї біології. Аналогічно нові ідеї



матеріалознавства, такі як фазовий розподіл, анодування, самозбирання, модифікація та аналіз поверхні, швидко були засвоєні в наборі інструментів і словнику вчених про біоматеріали.

Корисно перелічити кілька важливих ідей у літературі про біоматеріали, що створили основу для науки про біоматеріали, яку ми бачимо сьогодні:

- адсорбція білків;
- біоспецифічні біоматеріали;
- необростаючі матеріали;
- загоєння та реакція на чужорідне тіло;
- контрольований випуск;
- тканинна інженерія;
- регенеративна медицина;
- нанотехнології.

Проте важливо цінувати інтелектуальне лідерство багатьох дослідників, які пропитували ці ідеї, що містять сучасні біоматеріали, – це частина недавньої історії біоматеріалів, яка колись буде завершена. Сьогодні ми практикуємо біоматеріали, занурюючись в історію, що розвивається.

Таким чином, біоматеріали пройшли шлях від хірургів-героїв, які іноді працюють з інженерами, до сфери, де домінують інженери, хіміки та фізики, до нашої сучасної ери з біологами та біоінженерами як ключовими гравцями.

Питання для самоконтролю

1 Наведіть приклад першого «біоматеріалу» перед цивілізацією.

2 Наведіть приклади зубних імплантатів у ранніх цивілізаціях.



3 Які матеріали використовували як шви тисячу років тому?

4 Охарактеризуйте розвиток штучного серця та перфузії органів у період до Другої світової війни.

5 Охарактеризуйте розвиток контактних лінз у період до Другої світової війни.

6 Основні поняття біосумісності в період до Другої світової війни.

7 Опишіть історію розвитку пластмас.

8 Чим характеризується епоха «героя-хірурга» для розвитку біоматеріалів?

9 Охарактеризуйте розвиток інтраокулярних лінз у період після Другої світової війни.

10 Охарактеризуйте розвиток протезів стегна та коліна в період після Другої світової війни.

11 Які матеріали використовувалися для зубних імплантатів у період після Другої світової війни?

12 Охарактеризуйте розвиток штучного серця і нирок у період після Другої світової війни.

13 Які матеріали застосовували для грудних імплантатів у період після Другої світової війни?

14 Які матеріали застосовували для судинних трансплантатів і стентів у період після Другої світової війни?

15 Охарактеризуйте розвиток кардіостимуляторів і клапанів серця у період після Другої світової війни.

16 Відкриття та застосування силіконів.

17 Відкриття та застосування поліуретанів.

18 Відкриття та застосування тефлону.

19 Відкриття та застосування гідрогелів.

20 Історія застосування поліетилену в медицині.

21 Історія застосування поліетиленгліколю в медицині.



- 22 Історія застосування полімолочно-гліколевої кислоти в медицині.
- 23 Історія застосування гідроксіапатиту в медицині.
- 24 Історія відкриття титану в медицині.
- 25 Відкриття та застосування біоскла.
- 26 Перелічіть основні тенденції для розвитку сучасних біоматеріалів.

Список літератури

1. Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine / B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons. – 3rd edn. – 2013. – Academic Press : Elsevier Inc. – 1519 p.
2. Historia de los Biomateriales [https](https://www.timetoast.com/timelines/historia-de-los-biomateriales-09d9d538-857e-40b4-9645-672e72642506) [Electronic resource]. – Access mode : <https://www.timetoast.com/timelines/historia-de-los-biomateriales-09d9d538-857e-40b4-9645-672e72642506>.
3. Bobbio A. The first endosseous alloplastic implant in the history of man / A. Bobbio // Bull. Hist. Dent. – 1972. – № 20. – P. 1–6.
4. False teeth of the Roman world / E. Crubezy, P. Murail, L. Girard, J-P. Bernadou // Nature. – 1998. – Vol. 391. – P. 29.
5. Scott M. 32,000 years of sutures / M. Scott // NATNews. – 1983. – Vol. 20, No. 5. – P. 15–17.
6. Эволюция контактной линзы [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <https://centroka.com/evolution-kontakt-linz>.
7. Пациентам. Все о контактных линзах [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <https://www.likon.com.ua/pacientam/vse-o-kontaktnyh-linzah/istoriya-sozdaniya-kontaktnyh-linz/>.



8. Отто Віхтерле [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://uk.wikipedia.org/wiki/Отто_Віхтерле.

9. Ingraham F. D. Polyethylene, a new synthetic plastic for use in surgery / F. D. Ingraham, E. Jr. Alexander, D. D. Matson // JAMA. – 1947. – Vol. 135, No 2. – P. 82–87.

10. LeVeen H. H. Tissue reaction to plastics used in surgery with special reference to Teflon / H. H. LeVeen, J. R. Barberio // Ann. Surg. – 1949. – Vol. 129, No 1. – P. 74–84.

11. Apple D. J. Sir Nicholas Harold Ridley, Kt, MD, FRCS, FRS / D. J. Apple, R. H. Trivedi // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, No. 9. – P. 1198–1202.

12. Віталіум [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/Віталіум>.

13. Regeneration of bone marrow / P. I. Branemark et al. // Acta Anat. – 1964. – Vol. 59. – P. 1–46.

14. Blagg C. Development of ethical concepts in dialysis: Seattle in the 1960s / C. Blagg // Nephrology. – 1998. – Vol. 4, No. 4. – P. 235–238.

15. Jarvik R. The Jarvik-7 [Electronic resource]. – Access mode : <https://www.jarvikheart.com/history/robert-jarvik-on-the-jarvik-7/>.

16. Bondurant S. Safety of Silicone Breast Implants / S. Bondurant, V. Ernster, R. Herdman. – Washington : National Academies Press, 1999.

17. Боуз К. Операції зі збільшення грудей – півстоліття [Електронний ресурс] / К. Боуз, К. Гебблсвейт. – Режим доступу : https://www.bbc.com/ukrainian/entertainment/2012/04/120403_breasts_implants_dt.

18. Egdahl R. H. Plastic venous prostheses / R. H. Egdahl, D. M. Hume, H. A. Schlang // Surg. Forum. – 1954. – Vol. 5. – P. 235–241.



19. Rob C. Vascular surgery / C. Rob // *Modern Trends in Surgical Materials* / L. Gillis (ed.). – London : Butterworth & Co., 1958. – P. 175–185.

20. Стент [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://uk.wikipedia.org/wiki/Стент>.

21. Folkman J. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy / J. Folkman, D. M. Long // *J. Surg. Res.* – 1964. – Vol. 4. – P. 139–142.

22. Hoffman A. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems / A. Hoffman // *Journal of Controlled Release.* – 2008. – Vol. 132, No. 3. – P. 153–163.

23. Lahey F. H. Comments (discussion) made following the speech “Results from using Vitallium tubes in biliary surgery”, by Pearse H. E. before the American Surgical Association, Hot Springs VA / F. H. Lahey // *Ann. Surg.* – 1946. – Vol. 124. – P. 1027.

24. Skeggs L. T. Studies on an artificial kidney: preliminary results with a new type of continuous dialyzer / L. T. Skeggs, J. R. Leonards // *Science.* – 1948. – Vol. 108. – P. 212.

25. Akutsu T. Polyurethane artificial heart valves in animals / T. Akutsu, B. Dreyer, W. J. Kolff // *J. Appl. Physiol.* – 1959. – Vol. 14. – P. 1045–1048.

26. Boretos J. W. Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications / J. W. Boretos, W. S. Pierce // *Science.* – 1967. – Vol. 158. – P. 1481–1482.

27. Wichterle O. Hydrophilic gels for biological use / O. Wichterle, D. Lim // *Nature.* – 1960. – Vol. 185. – P. 117–118.

28. Friedman M. A vehicle for the intravenous administration of fat soluble hormones / M. Friedman // *J. Lab. Clin. Med.* – 1944. – Vol. 29. – P. 530–531.

29. Abuchowski A. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of



bovine liver catalase / A. Abuchowski, J. R. McCoy, N. C. Palczuk, T. van Es, F. F. Davis // *J. Biol. Chem.* – 1977. – Vol. 252, No. 11. – P. 3582–3586.

30. Merrill E. W. Poly(ethylene oxide) and blood contact / E. W. Merrill // *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* / J. M. Harris (ed.). – New York : Plenum Press, 1992. – P. 199–220.

31. Polylactic acid for surgical implants / R. K. Kulkarni, K. C. Pani, C. Neuman, F. Leonard // *Arch. Surg.* – 1966. – Vol. 93. – P. 839–843.

32. Cutright D. E. Fracture reduction using a biodegradable materials, polylactic acid / D. E. Cutright, E. E. Hunsuck, J. D. Beasley // *J. Oral Surg.* – 1971. – Vol. 29. – P. 393–397.

33. Frazza E. A new absorbable suture / E. Frazza, E. Schmitt // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1971. – Vol. 5, No. 2. – P. 43–58.

34. Langer R. Tissue engineering / R. Langer, J. P. Vacanti // *Science.* – 1993. – Vol. 260. – P. 920–926.

35. LForming methods for apatite prostheses / S. R. Levitt, P. H. Crayton, E. A. Monroe, R. A. Condrate // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1969. – Vol. 3. – P. 683–684.

36. Ni M. Nacre surface transformation to hydroxyapatite in a phosphate buffer solution / M. Ni, B. D. Ratner // *Biomaterials.* – 2003. – Vol. 24. – P. 4323–4331.

37. Bothe R. T. Reaction of bone to multiple metallic implants / R. T. Bothe, L. E. Beaton, H. A. Davenport // *Surg., Gynec. & Obstet.* – 1940. – Vol. 71. – P. 598–602.

38. Clark A. E. The influence of surface chemistry on implant interface histology: a theoretical basis for implant materials selection / A. E. Clark, L. L. Hench, H. A. Paschall // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1976. – Vol. 10. – P. 161–177.



РОЗДІЛ 3 СУЧАСНІ БІОМАТЕРІАЛИ

3.1 Класифікація матеріалів біомедичного призначення

Матеріали, призначені для контакту із середовищем живого організму і використовуються для виготовлення медичних виробів і пристроїв, отримали назву **біоматеріали**.

До переліку матеріалів, отримання яких актуальне для розвитку та вдосконалення відновної хірургії і трансплантології, входять різноманітні матеріали та композити з різними функціональними характеристиками і базовими властивостями [1].

На цей час прикладаються зусилля для класифікації та створення бази даних із біоматеріалів. Водночас виділяють матеріали для серцево-судинної і тканинної хірургії, урології, ортопедії та стоматології, покриття ранових поверхонь і створення систем доставлення лікарських речовин тощо. Серед них виділяють [2]:

- *біологічно сумісні з живим організмом* (матеріали, які в разі імплантації в організм, перебуваючи в ньому тривалий час, не викликають негативних реакцій. На сьогодні успішно застосовують силікон, тефлон, полікарбонати, полігліколід і полілактид, поліетилен, титан тощо);

- *володіють антитромбогенними властивостями* (матеріали, придатні для тривалого контакту з кров'ю і які використовують для виготовлення судинних протезів, клапанів серця, штучного перикарда та легневих діафрагм);

- *адсорбенти* (матеріали, використовувані в конструкціях апаратів штучних органів (нирки, легені,



серця); застосовують у цей час – активоване вугілля, цирконій, іонообмінні смоли тощо);

- *речовини, які переносять кисень* (клас речовин типу фторованих вуглеводнів, які застосовують для розчинення кисню у високих концентраціях, а також системи на основі капсульних покриттів еритроцитів крові тварин і людини або хімічне зв'язування високомолекулярних речовин із гемом еритроцитів);

- *діалізні-дифузійні плівкові матеріали* (необхідні для отримання діалізних плівок, які селективно виводять з організму речовину, креатинін та інші продукти обміну);

- *волокнисті матеріали* (мікропористі матеріали з високою ефективністю обміну речовин, які застосовують у конструкціях штучних органів, наприклад, вінілацетатні волокна (штучна нирка), силіконові капіляри штучних легень);

- *матеріали для мікроінкапсулювання* (необхідні для виготовлення мікрокапсул із діаметром близько один мікрон для систем доставлення лікарських препаратів, переносників кисню);

- *пружно-еластичні матеріали, стійкі до стирання* (матеріали, призначені для створення штучних кісток і суглобів, клапанів серця. Ці матеріали повинні володіти комплексом механічно-фізичних властивостей, що забезпечують їх збереження за тривалого функціонування в умовах механічних навантажень);

- *біоклеї для з'єднання живих тканин* (необхідні для з'єднання фрагментів кишечника, кровноносних судин, жовчних проток тощо; такі субстанції повинні бути миттєвої дії, стійкими в умовах рідкого агресивного середовища організму, не продукувати тепла та речовин токсичної природи);

- *композиційні матеріали, зокрема для багаторазового використання* (такі матеріали можуть бути



створені варіюванням поєднань полімерів єдиного гомологічного ряду, а також синтетичних матеріалів із металами, біополімерів із синтетичними полімерами або металами). Це дозволяє отримувати матеріали з принципово новими функціональними властивостями.

Для виготовлення біоматеріалів використовують метали (наприклад, тантал) і сплави, керамічні матеріали (наприклад, на основі Al_2O_3 , ZrO_2), біоситали ($CaO-MgO-SiO_2-P_2O_5$), матеріали на основі гідроксіапатиту $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, вуглецеві матеріали (табл. 3.1) [3].

Таблиця 3.1 – Приклади медичних і стоматологічних матеріалів та їх застосування

Матеріал	Основне застосування
1	2
Метали та сплави	
Нержавіюча сталь 316L	Фіксація переломів, стенти, хірургічні інструменти
CP-Ti (комерційно чистий титан), Ti-Al-V, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe	Заміна кісток і суглобів, фіксація переломів, зубні імплантати, інкапсуляція кардіостимулятора
Co-Cr-Mo, Cr-Ni-Cr-Mo	Заміна кісток і суглобів, імплантація та реставрація зубів, клапани серця
Ni-Ti	Кісткові пластини, стенти, ортодонтичні дроти
Золоті сплави	Реставрації зубів
Срібні вироби	Антибактеріальні засоби
Платинові та Pt-Ir	Електроди
Амальгама Hg-Ag-Sn	Стоматологічні реставрації



Продовження таблиці 3.1

1	2
Кераміка та скло	
Глинозем (окис алюмінію)	Заміна суглобів, імплантація зубів
Цирконій	Заміна суглобів
Фосфати кальцію	Репарація та нарощування кісток, покриття поверхонь на металах
Біоактивне скло	Заміна кістки
Порцеляна	Реставрація зубів
Карбони	Клапани серця, черезшкірні пристрої, зубні імплантати
Полімери	
Поліетилен	Заміна суглоба
Поліпропілен	Шви
Поліетилентерефталат (ПЕТ, ПЕТФ)	Шви, судинні протези
Поліаміди	Шви
Політетрафторетилен (ПТФЕ)	Нарощування м'яких тканин, судинні протези
Полієфіри (поліестери)	Судинні протези, системи доставлення ліків
Поліуретани	Кровоконтактні пристрої
Полівінілхлорид (ПВХ)	Трубки
Поліметилметакрилат (ПММА)	Реставрація зубів, інтраокулярні лінзи, заміна суглобів (кісткові цементи)
Силікони	Заміна м'яких тканин, офтальмологія
Гідрогелі	Офтальмологія, системи доставлення ліків



Продовження таблиці 3.1

1	2
Композити	
BIS-GMA (полімер бісфенол А-гліцидил) – кварц / кремнеземний наповнювач	Реставрація зубів
ПММА-скляні наповнювачі	Реставрація зубів (зубні цементи)

Більшу частину асортименту біоматеріалів становлять полімери (так звані біомедичні полімери, полімери медико-біологічного призначення), а також композити на їх основі [4].

Найважливішими біомедичними полімерами є [5]:

- поліолефіни (переважно поліетилен і поліпропілен, поліетилентерефталат);
- здатні до біодеградації поліефіри на основі гідроксикарбонових кислот (наприклад, гліколевої і молочної), що мають підвищену гемосумісність;
- сегментовані поліуретани;
- полімери та сополімери ефірів метакрилової, акрилової й ціанакрилової кислот;
- полімери та сополімери N-вінілпіролідону;
- природні полімери – похідні целюлози;
- декстрини, гепарин, хондроїтінсульфати, хітозан, крохмаль, колаген і продукти їх перетворень.

Біоматеріали можна умовно поділити на дві групи: **трансплантати** й **імплантати**. Особливе місце займають біоматеріали, побудовані з клітин або є їх носіями [4].

Перша група – це органи і тканини, пересаджені від самого пацієнта або його близьких родичів (наприклад, нирка, ділянка кістки, шкіра). У такому разі проблеми сумісності матеріалу або не виникає, або, навпаки, орган відторгається, проте в разі вдалого результату він повністю



забезпечує необхідне функціонування. Однак неможливість передбачення результатів пересадження, а також більше ніж обмежена кількість трансплантатів накладають свої обмеження на даний тип біоматеріалів. Друга група – «неживі» матеріали, що не мають безпосереднього відношення до організму: полімери, керамічні блоки, скелети коралів тощо. У разі імплантатів проблеми генетичної несумісності матеріалу не виникає, тут постає питання про його принципову токсичність або біосумісність. Імплантати можуть бути зроблені в будь-якій кількості, щоб забезпечити необхідний попит, що є їх безсумнівним плюсом, проте повністю відновити функції замінного органу вони не зможуть [4].

За способом походження біоматеріали поділяють на матеріали *природного* і *синтетичного походження*, призначені для контакту із середовищем живого організму, їх використовують для виготовлення медичних виробів і пристроїв. З біоматеріалів можуть бути створені плівки, губки, гелі, мікросфери та інші форми, які зручні для використання в конкретному випадку їх клінічного застосування [4].

3.2 Вимоги, поставлені до матеріалів біомедичного призначення

Упровадження штучних матеріалів у медицину висунуло на перший план проблему біологічної сумісності, оскільки матеріали, які застосовують у медицині, крім необхідних функціональних характеристик, фізико-хімічних і технологічних властивостей, повинні бути повністю біосумісними з тканинами й організмом загалом.

Необхідно відзначити, що поняття «біосумісність» не має чіткого тлумачення до цього часу. Біосумісними



називають матеріали, здатні співіснувати разом із живим організмом, не завдаючи йому шкоди.

Отже, одне з основних вимог, що ставлять до біоматеріалів, – **біосумісність** – здатність виконувати певну функцію впродовж необхідного часу без шкоди для оточуючих тканин і організму загалом; такі матеріали називають *біологічно сумісними* або *біосумісними*. Виняток становлять біоматеріали, які є компонентами препаратів із біоцидною або інгібувальною активністю.

З розвитком серцево-судинної хірургії і трансплантології гостро актуальним став пошук матеріалів, придатних для використання в умовах тривалого контакту з кров'ю, тобто мати, крім загальної біосумісності, також і гемосумісність.

Отже, важлива властивість біоматеріалів, що контактують із кров'ю, – **гемосумісність** – здатність не чинити негативної дії на кров.

Наукові дослідження, орієнтовані на вирішення питання біо- і гемосумісності матеріалів, були розгорнуті порівняно недавно, на початку 60-х років ХХ ст., у процесі створення штучного серця. Широкий фронт робіт у сфері нових біоматеріалів був ініційований у США. У 1970–1980 рр. основна увага була зосереджена на створенні біосумісних матеріалів із заданими фізико-хімічними та медико-технічними властивостями. Результатом цих досліджень було виникнення широкого спектра нових біоматеріалів і медичних виробів.

Розвиток *медичного матеріалознавства* призвів до формування нового напрямку, завдання якого полягає у вивченні взаємодії матеріалів із тканинами живого організму і створення на цій основі спеціальних пристроїв, придатних для задоволення широкого кола завдань сучасної хірургії і трансплантології [6]. Одним із ключових завдань цього напрямку є розроблення й



освоєння нових матеріалів високої функціональності та специфічності, враховуючи конструювання матеріальних систем, здатних відтворювати біологічні функції живого. Ці матеріали здатні змінювати свої властивості у відповідь на зміну параметрів зовнішнього середовища (температури, рН, осмотичного тиску).

Сфера застосування саморегульованих матеріалів досить широка, до неї входять: вироби з «пам'яттю форми» для серцево-судинної хірургії та ортопедії; біодеградовані шовні нитки, хірургічні елементи, лікарські засоби; імплантовані пристрої для лікарської та генної терапії з контрольованим і регульованим виходом біологічно активних речовин; біотехнологічні системи розпізнавання, сепарації та очищення різних з'єднань на молекулярному й клітинному рівнях.

Створення саморегульованих біоматеріалів базується на хімічних і біотехнологічних методах та передбачає різні підходи, серед яких найбільш перспективними визнані такі:

- синтез матеріалів, здатних змінювати свої властивості у відповідь на зміни зовнішнього середовища, а також містять біологічно активні з'єднання;
- розроблення гібридних матеріалів методами клітинної та тканинної інженерії;
- розроблення матеріалів зі спеціальними властивостями поверхні для безпосереднього контакту з кров'ю і тканинами організму людини;
- розроблення матеріалів на основі оброблених і модифікованих біотканин людини і тварин;
- розроблення біодеградованих матеріалів і композитів із контрольованим і регульованим часом біодеградації, наприклад, біополімерів, що продукуються мікроорганізмами.

Отже, в низці випадків вироби з біоматеріалів



повинні легко зазнавати **біодеградації**, що супроводжується зменшенням розміру і маси в процесі функціонування під дією компонентів оточуючого біологічного середовища, зокрема в результаті **біодеструкції**, що призводить у цих умовах до розриву хімічних зв'язків у молекулі біоматеріалу.

Процес розкладання нежиттєздатних матеріалів підчас контакту із живими тканинами, клітинами і біологічними (тілесними) рідинами одержав назву **біодеградація**. Механізм біодеградації може бути найрізноманітнішим – від корозії металів, фагоцитозу кальційфосфатів і колагену до хімічного заміщення коралів на гідроксіапатит.

Біодегратовані матеріали і пристрої можуть частково або повністю розчинятися, поглинатися макрофагами, входити до метаболічних та біохімічних процесів та/або замінюватися живою тканиною.

Освоєння нових матеріалів, що володіють, крім біосумісності і функціональності, також і *руйнуванням in vivo* (тобто всередині живого організму), становить спеціалізовану проблему, істотно більш складну порівняно з труднощами, що виникають під час конструювання матеріалів і систем довготривалого і сталого функціонування *in vivo*. Ендопротези тимчасової дії, заповнивши дефект органу або пошкодженої тканини в живому організмі і надавши водночас лікувального ефекту, повинні в строго визначені терміни зазнати біодеструкції з одночасною заміною тканинним регенерантом.

Основними факторами, що стримують сьогодні широке використання біодеструктивних полімерних матеріалів у медицині, є небагатий асортимент цих матеріалів, а також поки невирішеною є проблема регульованості та контрольованості процесів їх деструкції в живому організмі. Продуктами біодеструкції таких



матеріалів можуть бути природні для живого організму речовини, що входять до метаболізму клітин або які не метаболізуються клітинами і тканинами. В останньому випадку такі продукти не повинні бути токсичними, а їх концентрація під час попадання в кровоносне русло не повинна перевищувати встановлений гранично допустимий рівень. У зв'язку з цим щодо біодеструктивних біоматеріалів запропоновано розрізняти два види біосумісності: «пасивний», що супроводжується виділенням продуктів деструкції з організму без завдання йому шкоди, і «активний», за якого продукти деструкції залучаються до метаболічних циклів клітин.

В. І. Севастьянов, аналізуючи наявну інформацію, виділяє такі основні властивості біосумісних матеріалів [7]:

- біоматеріали не повинні спричинювати місцевої запальної реакції;
- біоматеріали не повинні завдавати токсичної та алергічної дії на організм;
- біоматеріали не повинні володіти канцерогенною дією;
- біоматеріали не повинні провокувати розвиток інфекції;
- біоматеріали повинні зберігати функціональні властивості впродовж передбаченого терміну експлуатації.

Біосумісні матеріали і пристрої діють або функціонують гармонійно і злагоджено під час наявності в організмі або контакті з біологічними рідинами, не спричинюючи захворювання або хворобливих реакцій. Необхідно підкреслити, що ніякий біоматеріал, імовірно, за винятком того, який буде отриманий за допомогою генної інженерії та клонування, не може бути абсолютно біосумісним.

У розширеному тлумаченні біосумісності потрібно



мати на увазі не лише взаємне «співіснування» двох субстанцій (штучної і природної), а й те, що штучний матеріал повинен виконувати функції живої матерії. Водночас цілком очевидно, що біосумісність того чи іншого матеріалу або імплантованого елемента визначається не лише його хімічною і надмолекулярною структурою, а й формою, топографією поверхні, специфікою взаємодії з оточуючими тканинами.

Таким чином, вимоги, що ставляться до біоматеріалів, різноманітні та багатогранні, тому в кожному окремому випадку необхідно розглядати конкретний зміст, що вкладається в поняття біосумісності щодо цільового призначення кожного окремого матеріалу.

3.3 Металеві матеріали

Металеві матеріали – це поєднання металевих елементів (заліза, титану, золота, алюмінію тощо), які використовують через високу механічну міцність у різних галузях (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Класифікація металевих матеріалів за використанням

Група металів	Назва	Застосування
1	2	3
Чорні метали	Fe, Cr	Є основними продуктами чорної металургії, а їх сплави використовують в усіх галузях машинобудування



Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Дорогоцінні метали	Au, Ag, Pt	Використовують у ювелірній промисловості, електроніці, електротехніці, хімічній промисловості
Важкі метали	Cu, Zn, Pb, Sn	Застосовують в машинобудуванні, енергетиці, медицині, електротехніці
Рідкісні важкі метали	Ni, Cd, W, Mo, Mn, Co, V	Використовують як тугоплавкі конструкційні матеріали, а також у сплавах із чорними металами як легувальні елементи
Легкі метали	Al, Ti, Mg	Використовують як конструкційні матеріали в авіації, космічній галузі, медицині, автомобілебудуванні
Лужні метали	K, Na, Li	Використовують переважно у сполуках у вигляді солей та електролітів
Лужноземельні метали	Ca, Ba, Sr	Застосовують у галузі медицини

Як клас матеріалів метали найбільш широко використовують для несучих імплантатів. Наприклад, деякі з найпоширеніших ортопедичних операцій передбачають імплантацію металевих імплантатів. Вони варіюються від простих дротів та гвинтів до пластин для фіксації переломів і тотальних суглобових протезів (штучних суглобів) для стегон, колін, плечей, гомілковостопних суглобів тощо. Крім ортопедії, металеві імплантати використовують у щелепно-лицьовій хірургії, серцево-судинній хірургії, а також як стоматологічні



матеріали. Хоча багато металів і сплавів застосовують у медичних приладах, найчастіше використовують нержавіючі сталі, комерційно чисті титан і титанові сплави, а також сплави на основі кобальту.

Вибір металевих матеріалів або сплавів для медицини проводять, зважаючи на такі характеристики:

- біосумісність;
- фізичні й механічні властивості;
- старіння матеріалу.

Біосумісність металів поділяється на хімічну, фізичну та механічну.

До *хімічної біосумісності* металів відносять нетоксичність, корозійну стійкість та гіпоалергенність.

До *фізичної біосумісності* металів відносять високу рентгеноконтрастність (для правильної установки конструкції), низьку магнітну сприйнятливність (для застосування магнітно-резонансної томографії під час діагностики), низьку щільність.

До *механічної біосумісності* металів відносять низький модуль пружності (максимально наближений до модуля пружності кісток людини та не перевищує 30 ГПа), стійкість до циклічних навантажень (кількість циклів (рухів) здатний витримати конструкційний імплантат до руйнування).

Важливими **властивостями металів** для медичного призначення є фізичні, хімічні, механічні та технологічні.

Фізичні властивості металів проявляються під час дії фізичних явищ, які діючи на метал, не змінюють його складу.

Хімічні властивості характеризують здатність металів і сплавів взаємодіяти з довкіллям, вступати в хімічні сполуки, розчинятися, кородувати, чинити опір дії агресивних середовищ. До найбільш важливих із них відносять окиснення на повітрі, кислотостійкість,



лугостійкість, жароміцність.

Механічні властивості металів пов'язані з поняттям про навантаження, деформацію та напруження. Від механічних характеристик металу залежить його поведінка під час деформації та руйнування під дією зовнішніх сил конструкцій або деталей.

Технологічні властивості визначають здатність металів зазнавати того чи іншого оброблення. До технологічних властивостей металів відносять оброблення різанням, ковкість, рідкотекучість, усадку, зварюваність тощо.

Метали, зважаючи на високу механічну міцність, є гарним матеріалом для ортопедії. Це пов'язано насамперед із тим, що метали характеризуються високою межею плинності та жорсткості. В ортопедичній практиці в разі хірургії великих кісткових дефектів можуть виникати високі напруження, тому імплантований матеріал повинен витримувати ці напруження, не проявляючи залишкової деформації або розлому.

Напруження вимірюють як силу на одиницю площі (в системі СІ – в Па). Співвідношення між деформацією і початковим розміром зразка матеріалу є *натяг*. Якщо металевий матеріал деформується за допомогою додаткового розтягувального напруження, то в напрямку прикладеної сили виникає *подовження*. *Натяг* – це співвідношення збільшення довжини і початкової довжини зразка. Градієнт графіка «напруга – натяг» називають *модулем пружності* (або *модулем Юнга*). Якщо дія прикладеної сили, що деформує матеріал, знімається, матеріал миттєво набирає своїх початкових розмірів. Таку зворотну поведінку називають *пружною деформацією*. В ідеалі використовуваний матеріал повинен мати модуль пружності, аналогічний модулю пружності кістки. Зазвичай якщо матеріал зазнає будь-якого виду циклічного



навантаження, він виходить із ладу за більш низького напруження, ніж межа плинності за одноразового циклу випробувань. Таке явище в матеріалознавстві називають *утомлюваністю*. Це істотно обмежує сферу застосування металів. Наступна важлива властивість металів – це *стійкість до локальної пластичної деформації*, яка виражається у з'явленні на поверхні металевого виробу вм'ятин, подряпин тощо. Значення *твердості* металу використовують також для оцінювання міцності матеріалу на розтяг; твердість металу впливає також на його зносостійкі властивості [8].

Негативною для медицини властивістю багатьох металів є корозія. Метали схильні до корозії (за винятком благородних металів). Корозія імплантованого металевого виробу під впливом агресивних біологічних рідин може призвести до виходу його з ладу, а також до накопичення в організмі токсичних продуктів.

Отже, вимоги, що застосовують до металів медичного призначення: біосумісність, наявні відповідні фізичні та механічні властивості, тривалий термін служби, відсутність сильної корозії.

Серед металів та сплавів для медичного призначення найбільшого поширення набули нержавіючі сталі, титан і його сплави, сплави кобальту.

Нова ера застосування металів у медицині пов'язана з відкриттям здатності деяких металів «запам'ятовувати» попередню форму. Уперше цю властивість було виявлено в 50-х роках ХХ ст. у сплаві золота з кадмієм; сплав деформувався за низької температури та повертався в початковий стан під час нагрівання до критичної температури. Значного поширення в реконструктивній медицині набули сплави нікелю з титаном – нікелід титану TiNi (Ti – 45 %, Ni – 55 %) – **нітинол**. Ці сплави, крім того, що мають властивість пам'яті форми, також



характеризуються надпружністю [9]. Вироби різної форми і маси з цього сплаву можуть зазнавати великої кількості деформацій, повертаючись у свій початковий стан. Механічні властивості металів із пам'яттю форми дозволяють застосовувати їх для різних медичних технологій (для лікування пацієнтів із захворюваннями та травмами опорно-рухового апарату: ліycopодібна деформація грудної клітки, переломи хребців, Hallux Valgus (шишки на ногах) тощо).

Благородні метали (золото і платина) застосовують в обмежених масштабах для виготовлення хімічно інертних протезів.

3.3.1 Нержавіюча сталь

Для імплантатів використовують кілька типів нержавіючих сталей (табл. 3.3).

На практиці найпоширенішою є сталь 316L (за ASTM F138, F139), яка містить не більше ніж 0,03 % вуглецю з метою зменшення можливості виникнення корозії *in vivo* (тобто в живому організмі). Буква «L» у позначенні 316L означає низький вміст вуглецю (від англ. «low» – низький).

Вітчизняні аналоги – це сталі аустенітного класу 03X17H14M3 – конструкційна криогенна, та 03X16H15M3 – корозійностійка звичайна. Хімічний склад сталей наведено в таблиці 3.4 [10].

Основна роль легувальних елементів таких сталей – забезпечення металевої поверхні та об'ємної мікроструктури.

Основна функція *хрому* полягає в розробленні стійкої до корозії сталі, утворюючи сильно прилиплий поверхневий оксид (Cr_2O_3). Однак недоліком додавання Cr



є те, що він має тенденцію до стабілізації феритової фази заліза. *Молібден* і *кремній* також є стабілізаторами фериту. Щоб протистояти цій тенденції, *нікель* додають для стабілізації більш сильної аустенітної фази.

Таблиця 3.3 – Маркування і хімічний склад нержавіючих сталей для імплантатів

Матеріал	Позначення ASTM	Загальна / торгова назва	Склад, мас. %
Нержавіюча сталь	F55 (брусok, пруток)*	AISI 316 LVM***	60–65 Fe 17–20 Cr 12–14 Ni
	F56 (лист, штаба)*	316L	2,0–3,0 Mo < 2,0 Mn
	F138 (брусok, пруток)** F139 (лист, штаба)**	316L	< 0,5 Cu < 0,03 C < 0,1 N < 0,025 P < 0,75 Si < 0,01 S
Нержавіюча сталь	F745	Лита нержавіюча сталь. Лита 316L	60–69 Fe 17–20 Cr 11–14 Ni 2,0–3,0 Mo < 2,0 Mn < 0,09 C < 0,045 P < 1,00 Si < 0,03 S

Примітки: *max 0,3 % P та S;

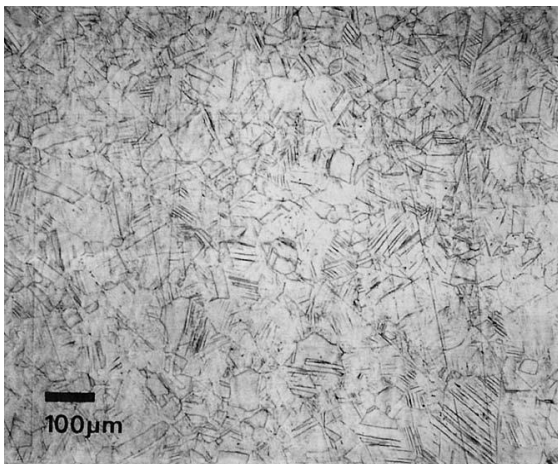
**max 0,025 % P та max 0,010 % S;

***LVM (low vacuum melt) – низьковакуумний розплав

Таблиця 3.4 – Хімічний склад вітчизняних сталей
для медичного призначення

Марка сталі	Вміст хімічних елементів, мас. %							
	C	Si	Mn	Ni	S	P	Cr	Mo
03X17H14M3	До 0,03	До 0,4	1–2	13– 15	До 0,02	До 0,035	16– 18	2,5– 3,1
03X16H15M3	До 0,03	До 0,6	До 0,8	14– 16	До 0,015	До 0,02	15– 17	2,5– 3

За специфікаціями ASTM International бажаною структурою сталі 316L є однофазний аустеніт (рис. 3.1); у мікроструктурі не повинно бути фаз вільного фериту або карбиду. Крім того, сталь повинна бути без сульфідних включень, які можуть виникати за рахунок нечистих методів виготовлення сталі та схильності сталі до пітингової корозії на межі «метал – включення».

Рисунок 3.1 – Типова мікроструктура нержавіючої сталі
316L холодного оброблення ASTM F138
у поперечному перерізі [11]



Рекомендований бал зерна для сталі 316L становить № 6 або більш тонкий (за № 6 розмір зерна ≈ 100 мікрон).

Ще одна примітна мікроструктурна особливість сталі 316L, яка використовується в типових імплантатах, – пластична деформація в зернах (рис. 3.2).

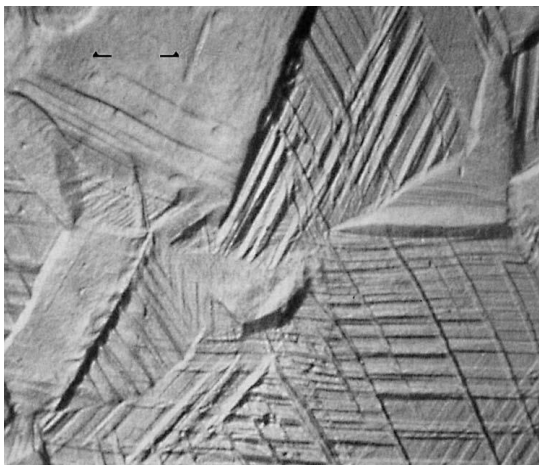


Рисунок 3.2 – Детальне зображення зерен нержавіючої сталі 316L холодного оброблення, що свідчать про пластичну деформацію [11]

Сталь часто використовують у 30%-му холодному режимі, оскільки холодно оброблений метал має помітно підвищений вихід, міцність на розтягнення й утомлюваність відносно відпаленого стану (табл. 3.4).

У конкретних ортопедичних пристроях, таких як кісткові гвинти, виготовлені зі сталі 316L, текстура також може мати помітні особливості мікроструктури. Текстура означає кращу орієнтацію деформованих зерен. Кісткові гвинти з нержавіючої сталі демонструють подовжені зерна на металографічних ділянках, взяті паралельно довгій осі гвинтів (рис. 3.3).



Матеріал	Позначення ASTM	Умова	Модуль Юнга, ГПа	Межа плинності, МПа	Міцність на розрив, МПа	Межа витривалості утомлюваності (за 10 ⁷ циклів, R = -1°), МПа
Нержавіюча сталь	F745 F55, F56, F138, F139	Відпалена	190	221	483	221–280
		Відпалена	190	331	586	241–276
		Холодо- оброблена на 30 %	190	792	930	310–448
		Холоднокована	190	1 213	1 351	820

Примітка. Дані, наведені в таблиці, необхідно сприймати лише як загальне керівництво, враховуючи, що кінцеві етапи виробництва, характерні для даного імплантату, часто можуть впливати на властивості кінцевого пристрою

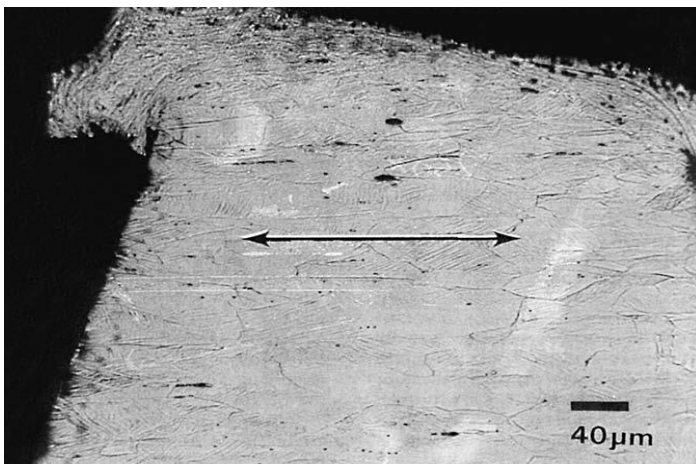


Рисунок 3.3 – Текстурована структура зерна нержавіючої сталі 316L ASTM F138 у поздовжньому розрізі крізь холодооброблений кістковий гвинт. Довга вісь гвинта позначена стрілкою [11]

Текстура виникає в результаті холодного волочіння або подібних холодообробних операцій, властивих виробництву сортового стрижня, з якого зазвичай обробляють гвинти.

Для виготовлення **зубних протезів** застосовують дві марки нержавіючої сталі – 20X18H9T та 25X18H102С. [12]. Хімічний склад і механічні властивості цих сталей наведені в таблицях 3.5, 3.6.

У таблиці 3.7 наведені основні приклади виготовлення різних деталей для зубного протезування масовим виробництвом.

Марганець, що входить до складу сталі, дозволяє підвищити міцність, поліпшити показники рідкотекучості, покращує корозійну стійкість, твердість, стабілізує аустеніт та забезпечує великий потенціал деформаційного зміцнення.



Марка сталі	Вміст хімічних елементів, мас. %								
	C	Si	Mn	P	S	Cr	Mo	Ni	Ti
20X18H9T	< 0,12	< 0,8	< 2,0	< 0,035	< 0,02	17,0–19,0	< 0,3	11,0–13,0	< 0,7
25X18H102C	2,5	1,8	2,0	< 0,035	< 0,02	17,0–19,0	< 0,3	10	< 0,7

Таблиця 3.6 – Механічні властивості сталі 20X18H9T

Марка сталі	Режим термічного оброблення	Тимчасовий опір розриву σ_b , МПа, min	Межа плинності $\sigma_{0,2}$, МПа, min	Відносне подовження за розриву δ_5 , %	Відносне звуження ψ , %
20X18H9T	Гартування за температури 1 020–1 100 °С, охолодження на повітрі, в олії або воді	540	196	40	45



Таблиця 3.7 – Приклади застосування нержавіючих сталей 20X18H9T та 25X18H102C для зубного протезування

Сталь 20X18H9T	Сталь 25X18H102C
Стандартні гільзи, що йдуть на виробництво штампованих коронок різного розміру	Зуби сталеві (бічні верхні і нижні) для паяних незнімних зубних протезів
Кламмери з дроту круглого перерізу (для фіксації часткових знімних пластинкових зубних протезів у порожнині рота)	Каркаси сталеві для виготовлення мостоподібних протезів із подальшим їх облицюванням полімером
Еластичні нержавіючі матриці для контурних пломб	Дріт діаметром від 0,6 мм до 2,0 мм

Сталь містить 0,2 % азоту, який у твердому розчині поліпшує властивості, компенсує відсутність нікелю, знижує токсикологічні властивості. Наявність азоту значно поліпшує характеристики пружності, що забезпечує стабільність збереження форми в тонких ажурних конструкціях. Сталь дає малу усадку (менше ніж 2 %), що також забезпечує точність і якість виливків.

Хром є основним легувальним елементом корозійностійкої сталі, а також розчинником азоту, і в сполученні з марганцем забезпечує його необхідну концентрацію в сталі [12].

Температура плавлення нержавіючої сталі становить 1 460–1 500 °С. Для паяння сталі використовують срібний припій.



3.3.2 Сплави на основі кобальту

Сплави на основі кобальту включають:

- Haynes-Stellite 21 та 25 (ASTM F75 та F90 відповідно);
- кований сплав Co-Cr-Mo (ASTM F799);
- багатофазовий (БФ) сплав MP35N (ASTM F562).

Сплави F75 та F799 практично однакові за складом (табл. 3.8), кожен із яких становить близько 58–70 % кобальту та 26–30 % хрому. Ключова відмінність – це метод їх оброблення. Інші два сплави, F90 і F562, мають трохи менше Co і Cr, але більше нікелю – у випадку F562, а більше вольфраму – у випадку F90.

Сплави Co-Cr-Mo широко використовують для виготовлення медичних протезних імплантатів, де потрібна висока жорсткість або високополірований і надзвичайно зносостійкий матеріал.

Таблиця 3.8 – Хімічні склади сплавів на основі кобальту для імплантатів

Матеріал	ASTM- позначення	Поширена торгова назва	Хімічний склад, мас. %
1	2	3	4
Co-Cr-Mo	F75	Vitallium Haynes-Stellite 21 Protasul-2 Micrograin- Zimaloy	58,9–69,5 Co 27,0–30,0 Cr 5,0–7,0 Mo max 1,0 Mn max 1,0 Si max 2,5 Ni max 0,75 Fe max 0,35 C



Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4
Co-Cr-Mo	F799	Ковані Co-Cr-Mo Термомеханічні Co-Cr-Mo Ковані високої міцності	58,0–59,0 Co 26,0–30,0 Cr 5,0–7,0 Mo max 1,0 Mn max 1,0 Si max 1,0 Ni max 1,5 Fe max 0,35 C max 0,25 N
Co-Cr-W- Ni	F90	Haynes-Stellite 21 Ковані Co-Cr	45,5–56,2 Co 19,0–21,0 Cr 14,0–16,0 W 9,0–11,0 Ni max 3,0 Fe 1,0–2,0 Mn 0,05–0,15 C max 0,04 P max 0,40 Si max 0,03 S
Co-Ni-Cr- Mo-Ti	F562	MP35N Biophase Protasol-10	29,0–38,8 Co 33,0–37,0 Ni 19,0–21,0 Cr 9,0–10,5 Mo max 1,0 Ti max 0,15 Si max 0,010 S max 1,0 Fe max 0,15 Mn

Сплави Co-Cr-Mo є матеріалами вибору для таких застосувань, як імплантати коліна, метал-метал тазостегнових суглобів та зубного протезування.



ASTM F75 CoCr-сплав. Основною особливістю цього сплаву є корозійна стійкість у хлоридному середовищі, що пов'язано з його сипучим складом та поверхневим оксидом Cr_2O_3 . Цей сплав давно використовують як в аерокосмічній, так і в біомедичній галузях як імплантати.

Міцність сплаву F75 тісно пов'язана з мікроструктурою матеріалу, яка залежить від хімічного складу та термічної історії матеріалу.

Сплав F75 відливають у форму за допомогою лиття за виплавлюваними моделями, суміш розплавляється за температури 1 350–1 450 °C і потім виливається під тиском у керамічні форми потрібної форми (наприклад, стегові стрижні для штучних стегон, оральних імплантатів, часткові мости для протезування зубів).

Іноді складні форми виготовляють як восковий рисунок близьких до розмірів імплантату, а потім покривають (або вкладають) рисунок спеціальною керамікою, яка зберігає свою форму після випалення воску перед виливанням. Розплавлений метал виливають у керамічну форму через літники або доріжки. Після затвердіння металу в ливниковій формі керамічна форма розтріскується та оброблення металу продовжується до остаточного виробу.

Залежно від конкретних деталей лиття цей процес може створити щонайменше три мікроструктурні особливості, які сильно впливають на властивості імплантатів, і часто негативно.

По-перше, литий сплав F75 (рис. 3.4 і 3.5 а) зазвичай складається з матриці, збагаченої Co (α -фаза), та дендритів і зернистих карбідів (переважно M_{23}C_6 , де M – Co, Cr або Mo).

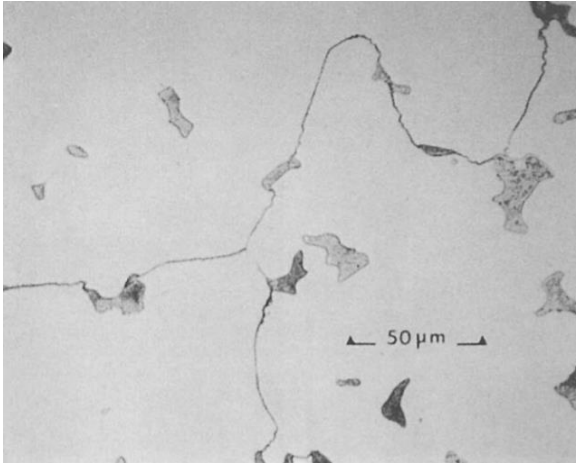


Рисунок 3.4 – Мікроструктура сплаву Co-Cr-Mo ASTM F75 з литого металу, що показує великий розмір зерна, зернисті межі та карбіди матриці [11]

По-друге, твердіння в процесі лиття призводить не лише до утворення дендриту, а й до відносно великого розміру зерна. Це зазвичай небажано, оскільки воно знижує межу плинності через залежність Холла – Петча між силою межі плинності та діаметром зерна. Дендритні структури росту та великий діаметр зерна (~4 мм) подано на рисунку 3.5 а.

На рисунку 3.6 показано помітну дендритну мікроструктуру, великий розмір зерна та свідчення мікропористості на поверхні руйнування стоматологічного пристрою зі сплаву ASTM F75, виготовленого за допомогою лиття за виплавлюваними моделями.

Сплави F75, виготовлені методом гарячого кування, мають кращі механічні властивості, ніж литі, через однорідну структуру та малий розмір зерна. Це забезпечує дуже гарне поєднання властивостей на розтяг і подовження. Однак недоліком цієї техніки є складність створення складних форм, таких як сітчасті конструкції.

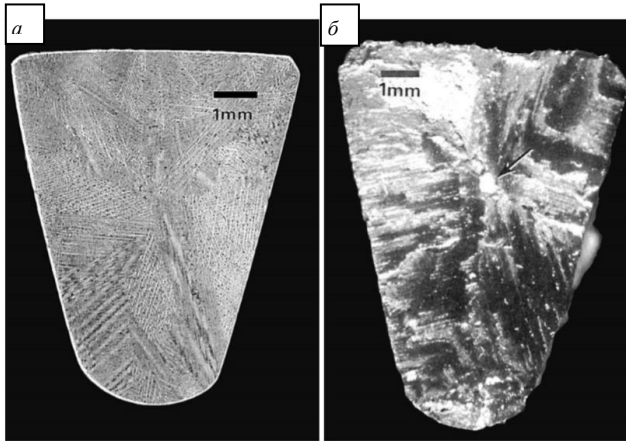


Рисунок 3.5 – Макрофотографія металографічно відшліфованого і травленого поперечного перерізу литого Co-Cr-Mo ASTM F75 стегового стрижня, що демонструє дендритну структуру та великий розмір зерна (а). Макрофотографія поверхні злому того самого стегового стрижня Co-Cr-Mo ASTM F75 (б). Стрілка вказує на велике включення всередині центральної області поперечного перерізу. Перелом цього стегна стався *in vivo* [11]

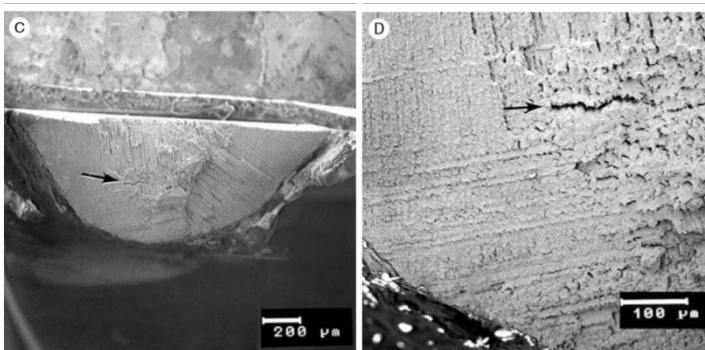


Рисунок 3.6 – Мікроструктури сканувальної електронної мікроскопії поверхні руйнування литого сплаву ASTM F75 субперіостального зубного імплантату [11]

Щоб уникнути подібних проблем із литтям F75 та покращити мікроструктуру та механічні властивості сплаву, використовують порошкову металургійну технологію. Наприклад, за горячого ізостатичного пресування ущільнюють і спікають у відповідних умовах тиску та температури разом (близько 100 МПа за 1 100 °C впродовж 1 години) і потім подрібнюють до фінальної форми. Типова мікроструктура (рис. 3.7) показує набагато менший розмір зерна (~8 мкм), ніж основний матеріал.

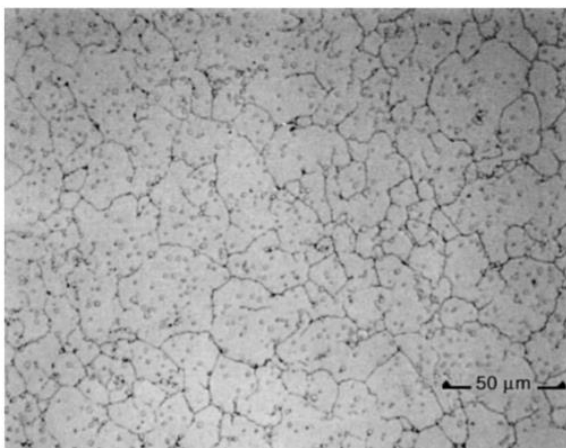


Рисунок 3.7 – Мікроструктура сплаву Co-Cr-Mo ASTM F75 зі значно меншим розміром зерна (порівняно з рис. 4 [11])

Як литий, так і кований метод потребують додаткового механічного оброблення, що збільшує вартість виробництва. Останнім часом технологія адитивного виробництва за допомогою електронно-променевого плавлення (ЕПП) з'являється як перспективний альтернативний метод, що дозволяє точно створювати складні імплантати з мінімальним постобробленням [13; 14]. Він пропонує перевагу створення складних твердих геометрич, сітчастих сіток,



відкритих пористих пінопластів і складних багатофункціональних компонентів різної щільності та геометрії для застосування в біомедичній, авіаційній та автомобільній промисловості [14].

Одним із прикладів є виготовлення тотальних імплантатів колін (рис. 3.8). Він складається з двох частин: стегнової та гомілкової колінної кістки. Були зроблені зусилля для виготовлення колінних імплантатів різної щільності та пористі структури. Пориста поверхня забезпечить ефективне вrostання кісткових клітин і позбавить від необхідності складних і схильних до руйнування поверхневих покриттів на імплантатах, які виготовляють традиційно [15].

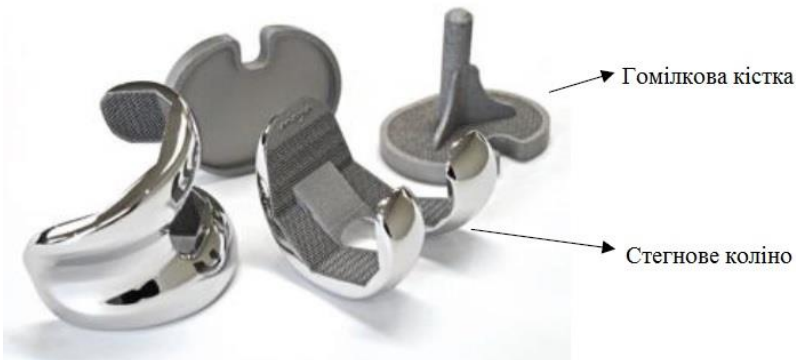


Рисунок 3.8 – Компоненти стегнового коліна та кістки для гомілки, виготовлені зі сплаву ASTM F75 за технологією ЕПП [16]

Технологія ЕПП фірми Arcam безпосередньо конкурує з литтям під виплавляння і є вигідним вибором для виготовлення складних деталей зі сплавів на основі кобальту. Більшість виливків, виготовлених із кобальтових суперсплавів, відливають у відкритій атмосфері. Завдяки ЕПП вакуумна атмосфера забезпечує контрольоване



середовище та забезпечує чудові властивості матеріалів у виготовлених деталях.

Основним принципом ЕПП є вибіркове плавлення металевго порошку. Джерелом енергії для процесу плавлення є електронний промінь, що випускається з відповідної катодної нитки і працює в умовах високого вакууму. Електронний промінь фокусується і сканується за допомогою системи магнітних котушок. Продукцію ЕВМ виготовляють із порошку попередників сучасних металевих сплавів, таких як сплави на основі кобальту, сплави на основі нікелю, сплави на основі титану, сплаву міді та нержавіючої сталі (316L) [17].

Система ЕПП складається з бункера для порошку для локального зберігання металевго порошку, який буде використовуватися (рис. 3.9). Металеві граблі розподіляють порошок, що подається самопливом із бункера, по стартовій плиті або вже наявному шару порошку. Номінальний розмір частинок використовуваного порошку становить 45–106 μm , а товщина розплавленого шару – ~50–100 μm . Перший шар порошку наносять на «підкладку» або «початкову пластину», яка функціонує як механічна опора будівельного матеріалу, запобігаючи переміщенню існуючих шарів конструкції, коли наступні шари вигрібаються. Він також діє як критичне тепловідведення для розсіювання тепла від будівельного матеріалу під час процесу друкування [15; 18].

Наступним етапом є спікання шару порошкового шару за допомогою попереднього нагрівання до температур 600–1 100 °С. Спікання виконує переважно дві важливі функції: а) забезпечити механічну стабільність під час спікання порошку, що оточує пластину; б) запобігти «димінню», що є явищем викиду частинок унаслідок електростатичного відштовхування частинок порошку.

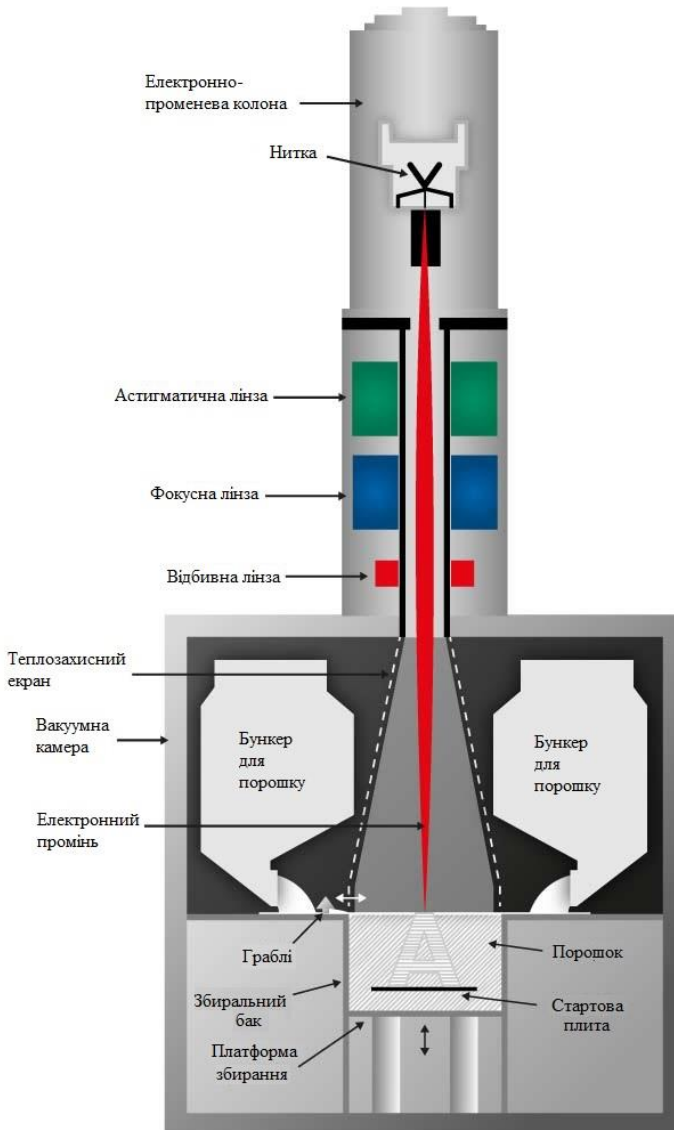


Рисунок 3.9 – Установка для електронно-променевого плавлення, розроблена фірмою Arcan [19]



Це відбувається, коли разом з енергією взаємодіючі електрони також передають електричний заряд матеріалу, створюючи електростатичні сили відштовхування. Спікання порошкового шару розсіяним променем за високої швидкості сканування (> 104 мм/с за великого струму) може допомогти збільшити сили, що утримують частинки до шару [15; 18].

Для вибіркового розплавлення порошкового шару використовується електронний промінь зі зниженою швидкістю сканування та струмом (> 102 мм/с за струму < 30 мА). Хмара електронів, що генерується на катоді, прискорюється і фокусується системою магнітних лінз.

Ця система забезпечує дуже високу швидкість сканування (до 1 000 м/с) без необхідності рухомих механічних частин. Це також допомагає досягти високої швидкості збирання для ЕВМ, яке в три-п'ять разів швидше, ніж інші адитивні технології [15; 20].

Arcam ASTM F75 – це немагнітний сплав Co-Cr-Mo, що демонструє високу міцність, стійкість до корозії та відмінну зносостійкість. Широко використовується для ортопедичних і зубних імплантатів. До високополірованих компонентів входять стегові ніжки для заміни стегна та колінних виростків, а до кобальтових медичних імплантатів – вертлюжні чашки та лотки для великогомілкової кістки. В усіх випадках, але особливо в компонентах кульшового суглоба, якість матеріалу є дуже важливою, оскільки деталі сильно навантажені та схильні до утомлюваності.

Випускається порошок сплаву Arcam ASTM F75 Co-Cr для ЕПІ за рахунок розпилення газом і хімічний склад та властивості відповідають специфікації стандарту ASTM F75 (табл. 3.9, 3.10). Розмір частинок становить 45–100 мікрон. Це обмеження мінімального розміру частинок забезпечує безпечне поводження з порошком.



Таблиця 3.9 – Хімічний склад сплаву ASTM F75, отриманого методом Arcam ЕПП та за стандартом

Елемент	Arcam ASTM F75*	ASTM F75 обов'язковий
Хром, Cr	28,5 %	27–30 %
Молибден, Mo	6,0 %	5–7 %
Нікель, Ni	0,25 %	< 0,5 %
Залізо, Fe	0,2 %	< 0,75 %
Вуглець, C	0,22 %	< 0,35 %
Кремній, Si	0,7 %	< 1,0 %
Марганець, Mn	0,5 %	< 1,0 %
Вольфрам, W	0,01 %	< 0,2 %
Фосфор, P	0,01 %	< 0,02 %
Сірка, S	0,005 %	< 0,01 %
Азот, N	0,15 %	< 0,25 %
Алюміній, Al	0,05 %	< 0,1 %
Титан, Ti	0,01 %	< 0,1 %
Бор, B	0,006 %	< 0,01 %
Кобальт, Co	Решта	Решта

*Типовий

Отриманий методом ЕПП сплав ASTM F75 зазнає подальшого термічного оброблення, що складається з двох операцій, з метою розчинення карбідів та покращання ізотропії мікроструктури, зменшення крихкості матеріалу після ЕПП у готовому вигляді:

1) гарячого ізостатичного пресування у спільному циклі за температури 1 200 °С в середовищі аргону за тиску 100 МПа упродовж 4 годин;

2) гомогенізаційного термічного оброблення за температури 1 220 °С в середовищі аргону за тиску 70–90 Па упродовж 4 годин.



Таблиця 3.10 – Механічні властивості сплаву ASTM F75, отриманого методом Arcam ЕПП та за стандартом

Показник	Arcam після виготовлення*	Arcam після термічного оброблення*	ASTM F75 оброб'язковий
Твердість за Роквеллом, HRC	47	34	25–35
Міцність на розтяг, МПа		960	655
Міцність на розрив, МПа		560	450
Подовження в разі розриву, %	Не застосовується	20	> 8 %
Зменшення площі, %		20	> 8 %
Межа утомлюваності, обертання		> 10 мільйонів циклів за 610 МПа	
Променева утомлюваність			

*Типовий

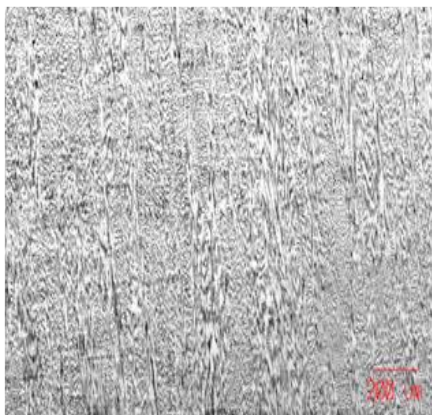
Деталі, виготовлені за технологією ЕПП, мають хорошу оброблюваність, демонструють чудові результати за використання будь-якого звичайного процесу механічного оброблення. Відмінні властивості деталей, виготовлених за допомогою ЕПП, дозволяють полірувати деталі до дзеркального або оптичного покриття для використання в штампах та інших програмах, що



потребують якісного оброблення поверхні.

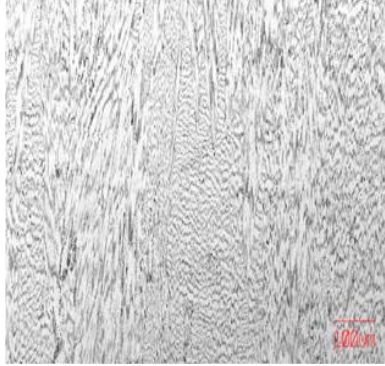
Виробництво деталей із Co-Cr-сплаву за допомогою ЕПШ дозволяє отримати повністю щільні деталі без зварних ліній у матеріалі до або після термічного оброблення.

На рисунках 3.10 та 3.11 показана типова мікроструктура сплаву ASTM F75 до і після термічного оброблення. Виготовлений матеріал має видовжені зерна в напрямку нарощування (Z), високу щільність карбідів, що обумовлює значну твердість виготовленого матеріалу (рис. 3.10).



a

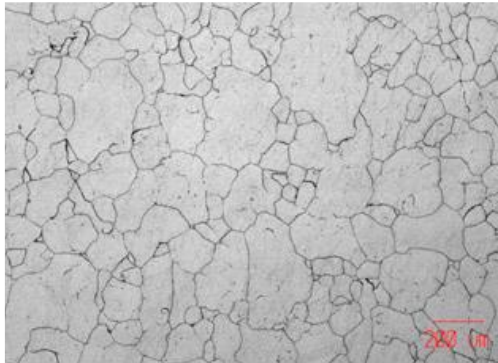
Рисунок 3.10 – Мікроструктура промислового сплаву ASTM F75; протруєний поперечний переріз у Z-напрямку:
a – $\times 50$; *b* – $\times 100$ [19]



б

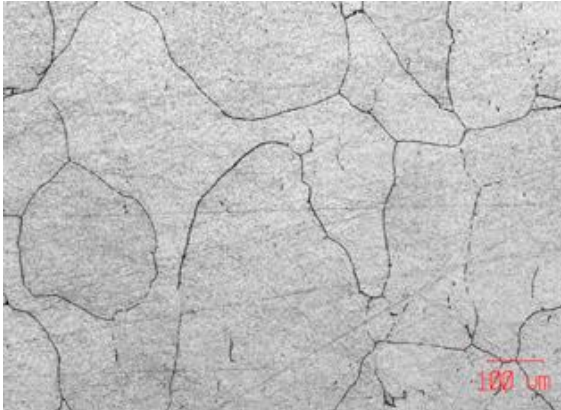
Рисунок 3.10, аркуш 2

Термічне оброблення (гаряче ізостатичне пресування та гомогенізація) повністю перетворює мікроструктуру на ізотропний стан. Карбіди розчиняються, що призводить до підвищення пластичності та зниження твердості (рис. 3.11). Також помітна відсутність пористості в матеріалі до або після термічного оброблення.



а

Рисунок 3.11 – Мікроструктура сплаву ASTM F75 після термічного оброблення; протруєний поперечний переріз у Z-напрямку: *а* – $\times 50$; *б* – $\times 100$ [19]



б

Рисунок 3.11, аркуш 2

ASTM F799. Сплав F799 – це модифікований сплав F75, який механічно оброблявся гарячим куванням (за температури близько 800 °С) після лиття. Іноді його називають термомеханічним сплавом Co-Cr-Mo і має склад, який трохи відрізняється від складу ASTM F75. Утомлюваність, межа плинності і гранична міцність на розрив цього сплаву приблизно вдвічі вищі, ніж литий F75 (табл. 3.8).

ASTM F90. Також відомий як Haynes Stellite 25 (HS-25), сплав F90 базується на системі Co-Cr-W-Ni. Вольфрам і нікель додають для поліпшення оброблюваності та виготовлення. У відпаленому стані його механічні властивості приблизно такі самі, як у сплаву F75, але коли є холодне оброблення до 44 %, властивості підвищені більше ніж удвічі (табл. 3.8).

ASTM F562, відомий як MP35N, сплав F562 – це насамперед Co (29–38,8 %) і Ni (33–37 %), причому значні кількості Cr і Mo. «MP» у назві належить до декількох фаз у його мікроструктурі (рис. 3.12).

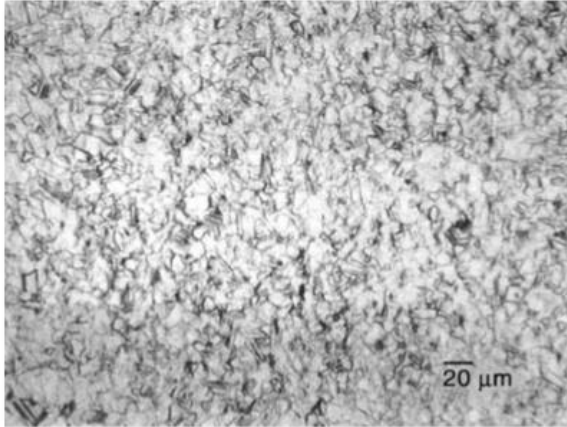


Рисунок 3.12 – Мікроструктура MP35N на основі Co,
ASTM F562, Biophase [11]

Сплав може бути оброблений термічним і холодним обробленням для отримання контрольованої мікроструктури та високоміцного сплаву.

3.3.3 Титан і сплави на його основі

На сьогодні, за даними численних фундаментальних і прикладних досліджень, переважна більшість систем дентальних імплантатів, що є на ринку України, – це імплантати та інструменти, виготовлені з титану, цирконію та його оксиду (рис. 3.13).

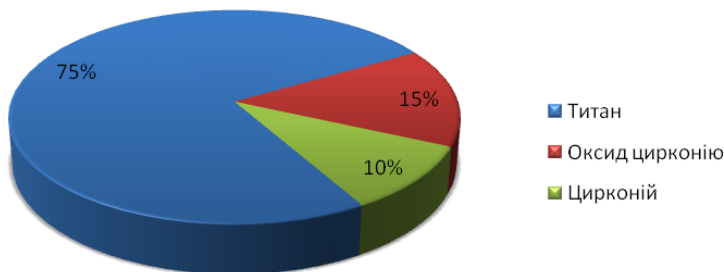


Рисунок 3.13 – Діаграма застосування титану, цирконію та оксиду цирконію для виготовлення дентальних імплантатів, %

Для виробництва різних конструкцій використовують технічно чистий титан марок ВТ 1-0 і ВТ 1-00 (ГОСТ 19807-91), а за кордоном застосовують так званий «комерційно чистий» титан, який ділять на 4 марки (Grade 1-4 ASTM, ISO).

Також застосовують титановий сплав Ti-6Al-4V (ASTM, ISO), що є аналогом вітчизняного сплаву ВТ-6. Всі ці речовини різні за хімічним складом і механічними властивостями.

Титан марок Grade 1, 2, 3 не використовують у стоматології, тому що занадто м'який.

Переваги чистого титану марки Grade 4 (CP4):

- краща біологічна сумісність;
- відсутність у складі токсичного ванадію (V);
- краща стійкість до корозії;
- 100%-ва відсутність алергічних реакцій.

За даними дослідження наукових статей, методичних та презентаційних публікацій зарубіжних компаній, стандартів ASTM, ISO, ГОСТ, є порівняльні таблиці властивостей і складу титану різних марок (табл. 3.9–3.12).



Найміцнішим із розглянутих матеріалів є *сплав Ti-6Al-4V (вітчизняний аналог VT-6)*. Збільшення міцності досягається за рахунок введення до його складу алюмінію і ванадію. Однак цей сплав належить до біоматеріалів першого покоління і, незважаючи на відсутність будь-яких клінічних протипоказань, його використовують дедалі рідше. Це положення наведено в аспекті проблем ендопротезування великих суглобів.

З погляду кращої біологічної сумісності більш перспективними є речовини, що належать до **групи «чистого» титану**.

Необхідно відзначити, що якщо говорять про «чистий» титан, то мають на увазі одну з чотирьох марок титану, допущених для введення в тканини організму відповідно до міжнародних стандартів.

Як бачимо з нижченаведених даних таблиць 3.11–3.14, марки титану та його сплавів різні за хімічним складом, який, власне, і визначає біологічну сумісність і механічні властивості.

Важливе також питання про міцність цих матеріалів. Кращими характеристиками в цьому плані має *титан класу 4*. Розглядаючи його хімічний склад, можна відзначити, що в титані цієї марки збільшений вміст кисню і заліза. Принциповим є питання: чи погіршує це біологічну сумісність?

Збільшення кисню, ймовірно, не буде негативним. Збільшення вмісту заліза на 0,3 % в титані Grade 4 (порівняно з Grade 1) може спричинити деякі побоювання, оскільки, за експериментальними даними, залізо (так само, як і алюміній) під час імплантації в тканини організму призводить до утворення навколо імплантату сполучно-тканинного прошарку, що є ознакою недостатньої біоінертності металу. Крім того, за тими самими даними, залізо пригнічує ріст органічної культури. Однак



вищенаведені дані стосуються імплантації «чистих» металів.

Порівнюючи зарубіжні і вітчизняні стандарти, можна відзначити, що дозволені для клінічного застосування в нашій країні титанові сплави BT 1-0 і BT 1-00 практично відповідають маркам «чистого» титану Grade 1 і 2. Знижений вміст кисню і заліза в цих марках призводить до зниження їх міцності властивостей, що не може вважатися сприятливим. Хоча в титану марки BT 1-00 верхня межа межі міцності на розтяг відповідає аналогічному показнику Grade 4, межа плинності водночас вітчизняного сплаву майже вдвічі нижча. Крім того, до його складу може входити алюміній, що, як зазначалося вище, небажано.

Порівнюючи зарубіжні стандарти, можна відзначити, що *американський стандарт є більш суворим*, і стандарти ISO посилаються на американські в низці пунктів. Крім того, делегація США висловила незгоду при затвердженні стандарту ISO щодо титану, використовуваного в хірургії.



Елемент	Grade 1, %	Grade 2, %	Grade 3, %	Grade 4, %	Ti-6Al-4V, %
Азот	0,03	0,03	0,05	0,05	(0,05)
Вуглець	0,1	0,1	0,1	0,1	(0,1)
Водень	0,015	0,015	0,015	0,015	(0,015)
Залізо	0,2	0,3	0,3	0,5	(0,4)
Кисень	0,18	0,25	0,35	0,5 (0,4)**	(0,2)
Алюміній	–	–	–	–	(5,5–6,75)
Ванадій	–	–	–	–	(3,5–4,5)
Титан	Інше	Інше	Інше	Інше	Інше

Таблиця 3.12 – Механічні властивості титану за ISO 5832/II і ASTM F 67-89

Показник	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Ti-6Al-4V
Межа міцності на розтяг, МПа	240	345	450	550	(895)
Межа плинності, МПа	170	230 (275)	300 (380)	440 (483)	(830)

Примітка. Дані ISO і ASTM збігаються за багатьма пунктами, за їх розбіжності показників ASTM наведені в дужках



Елемент	Титановий сплав ВТ 1-0, %	Титановий сплав ВТ 1-00, %	Титановий сплав ВТ-6, %
Азот	0,04	0,04	0,05
Вуглець	0,07	0,05	0,1
Водень	0,01	0,008	0,015
Залізо	0,25	0,15	0,6
Кисень	0,2	0,1	0,2
Алюміній	–	–	5,3–6,8
Ванадій	–	–	3,5–4,5
Цирконій	–	–	0,3
Інші домішки*	0,3	0,1	0,3

Таблиця 3.14 – Механічні властивості титанових сплавів згідно з ГОСТом 19807-91

Показник	Титановий сплав ВТ 1-0*, %	Титановий сплав ВТ 1-00*, %	Титановий сплав ВТ-6, %
Межа міцності на розтяг, МПа	200–400	400–550	850–1000**
Межа плинності, МПа	350	250	***

*У титані марки ВТ 1-00 допускається масова частка алюмінію не більше ніж 0,3 %, в титані марки ВТ 1-0 – не більше ніж 0,7 %.

** Дані наведені згідно з ГОСТом 1 90 173-75.

*** У доступній літературі даних не виявлено



Таким чином, можна стверджувати, що кращим матеріалом для виготовлення дентальних імплантатів на сьогодні є «чистий» титан класу 4 згідно із стандартом *ASTM*, оскільки він:

- не містить токсичного ванадію, як, наприклад, сплав Ti-6Al-4V;

- наявність у його складі заліза (вимірюваного в десятих частках відсотка) не може вважатися негативним, тому що навіть у разі можливого виходу іонів заліза в оточуючі тканини вплив їх на тканини не є токсичним, як у ванадію;

- титан класу 4 має кращі властивості міцності порівняно з іншими матеріалами групи «чистого» титану.

3.4 Неметалеві матеріали

До неметалевих матеріалів належать полімерні матеріали органічні й неорганічні: різні види пластичних мас, композиційні матеріали на неметалічній основі, каучук й гуми, клеї, герметики, покриття, а також графіт, скло, кераміка. Їх різноманітні властивості широко використовують на практиці. Основою неметалічних матеріалів є полімери, переважно синтетичні.

3.4.1 Полімери

Розвиток науки і техніки призводить до ширшого впровадження в медицині високомолекулярних полімерних сполук природного та синтетичного походження. Різновиди полімерів варіюються в широких межах їх стереоконфігурації і молекулярної маси, можливість отримання композитів у різноманітних



поєднаннях із різними речовинами – це все є основою для отримання широкого спектра нових матеріалів із новими цінними властивостями.

На перших етапах застосування роль полімерів у медицині зводилася до поліпшення характеристик використовуваних виробів (наприклад, крихкі ємності із скла були замінені еластичними посудинами з поліолефінів, значного розвитку набув клас нетканих матеріалів). Потім полімерні матеріали почали дуже успішно використовувати в різних галузях медицини, і в цей час із них отримують широкий спектр предметів і пристроїв медичного призначення. Серед них портативне обладнання лікувально-процедурного використання, клінічне обладнання й інструменти, предмети санітарії та гігієни, обладнання медичної аналітики, штучні органи (нирки, кровоносні судини, клапани, апарати «серце – легені», стоматологічні матеріали) тощо.

Термін «полімер» складається з: «полі» – багато і «мер» – одиниця. Таким чином, полімер – це молекула, що складається з безлічі одиниць.

Полімерами називають речовини, молекули яких складені з численних елементарних ланок (мономерів) однакової структури (у разі різнорідних ланок утворюються сополімери). Відносна молекулярна маса полімерів становить від 5 000 до 1 000 000. Між атомами, що входять до основного ланцюга, діють міцні ковалентні зв'язки, а молекули зв'язані або силами Ван-дер-Ваальса, або водневими зв'язками. Властивості полімерів визначаються не лише хімічним складом молекул, а й їх будовою та взаємним розміщенням [21].

Природними полімерами є каучук, целюлоза, слюда, азбест, природний графіт. Однак основною групою є синтетичні полімери.



3.4.1.1 Класифікація полімерів

За складом усі полімери поділяють на *органічні*, *елементоорганічні* та *неорганічні* [22].

Органічні полімери поділяють на карболанцюгові полімери, де основний молекулярний ланцюг утворений лише атомами вуглецю, та гетероланцюгові полімери, де в молекулярному ланцюзі наявні атоми інших елементів. Останні істотно змінюють властивості полімеру. Так, атоми кисню сприяють підвищенню гнучкості ланцюга, атоми фосфору та хлору підвищують вогнестійкість, атоми сірки надають газонепроникність, атоми фтору, навіть у вигляді радикалів, надають полімеру високої хімічної стійкості тощо. Органічними полімерами є смоли та каучук.

Елементоорганічні сполуки містять у складі основного ланцюга неорганічні атоми (Si, Ti, Al) та органічні радикали (CH₃, C₈H₅, CH₂). Ці радикали надають матеріалу міцності та еластичності, а неорганічні атоми надають підвищеної теплостійкості. Представниками їх є кремнійорганічні сполуки. У природі такі полімери не трапляються.

До *неорганічних полімерів* належать силікатне скло, кераміка, слюда, азбест. Їх основою є оксиди кремнію, алюмінію, магнію, кальцію та ін. У силікатах існують два типи зв'язків: атоми в ланцюзі з'єднані ковалентними зв'язками (Si-O), а ланцюги між собою – іонними зв'язками. Неорганічні полімери відрізняються більш високою густиною, високою теплостійкістю. Однак скло і кераміка крихкі, погано переносять динамічні навантаження. До неорганічних полімерів належить також карболанцюговий полімер – графіт.

Різноманітність властивостей полімерів обумовлено структурою макромолекул. За формою макромолекул



полімери поділяють на лінійні, розгалужені, стрічкові (сходові), просторові, або сітчасті (рис. 3.14).

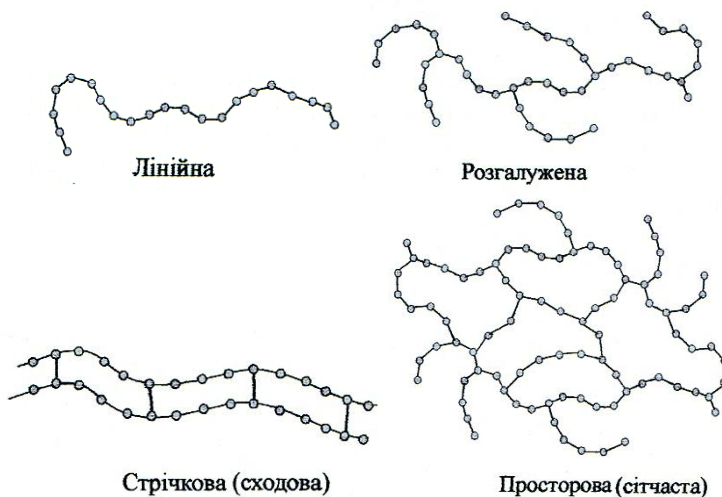


Рисунок 3.14 – Можливі форми макромолекул полімерів [21]

Лінійні макромолекули полімеру – довгі зигзагоподібні або закручені в спіраль ланцюжки. Гнучкі макромолекули з високою міцністю уздовж ланцюга та слабкими міжмолекулярними зв'язками забезпечують еластичність матеріалу, здатність його розм'якшуватися під час нагрівання, а під час охолодження – знову затвердівати (поліетилен, поліаміди та ін.).

Розгалужені макромолекули містять відгалуження, що перешкоджає їх щільному упакуванню (поліізобутилен). Макромолекула сходового полімеру складається з двох ланцюгів, з'єднаних хімічними зв'язками.

Сходові полімери мають більш твердий основний ланцюг і мають підвищену теплостійкість, більшу твердість, вони нерозчинні в стандартних органічних



розчинниках (кремнійорганічні полімери).

Просторові, або сітчасті полімери утворюються за сполучення макромолекул між собою в поперечному напрямку міцними хімічними зв'язками безпосередньо або через хімічні елементи або радикали. У результаті утворюється сітчаста структура з різною густиною сітки.

Рідкосітчасті (сітчасті) полімери втрачають здатність розчинятися та плавитися, вони пружні (м'які гуми). *Густосітчасті (просторові)* полімери відрізняються твердістю, підвищеною теплостійкістю, нерозчинністю. Просторові полімери є основою конструкційних неметалічних матеріалів. До сітчастих полімерів належать також пластинчасті (паркетні) полімери, наприклад графіт.

Природні полімери утворюються в процесі біосинтезу в клітинах живих організмів. За допомогою екстракції, фракційного осадження та інших методів вони можуть бути виділені з рослинної та тваринної сировини.

Синтетичні полімери можуть бути одержані в результаті реакції поліконденсації, коли молекули двох різних мономерів об'єднуються, створюючи хімічні групи, що чергуються. Довжина молекул визначається кількістю активних кінцевих груп ланцюга, доступних до реакції з мономером, або активними кінцевими групами інших полімеризованих молекул. Інший спосіб – це ланцюгова реакція полімеризації, в якій беруть участь лише молекули одного мономеру. Реакція починається під час введення ініціатора, який спричинює розрив подвійних зв'язків молекул мономеру, створюючи групи з вільними хімічними зв'язками. Ці групи швидко реагують із подібними групами іншого мономеру або полімерними молекулами. Процес продовжується, поки не витрачається ініціатор. Довжина молекули визначається кількістю молекул мономеру, які можуть бути приєднані до того, як



буде витрачений ініціатор і всі активні молекули прореагують.

За фазовим станом полімери поділяють на аморфні і кристалічні. Електронно-мікроскопічні та рентгенографічні спостереження показують, що макромолекули в полімерах розміщуються впорядковано, створюючи стійкі відносно механічних впливів так звані надмолекулярні структури.

Аморфні полімери однофазові та побудовані з лінійних молекул, зібраних у пачки або в глобули. Пачка складається з багатьох рядів макромолекул, розміщених послідовно один за одним, а глобула – зі згорнутих у клубки ланцюгів. Глобулярна структура полімерів дає невисокі механічні властивості за рахунок крихкого руйнування на межах глобул. За підвищених температур глобула розвертається в лінійні утворення, що сприяють підвищенню механічних властивостей полімерів. Структури в цих полімерах термодинамічно нестабільні і характеризуються відносно невеликим часом життя.

Кристалічні полімери утворюються в тому випадку, якщо їх макромолекули досить гнучкі і мають регулярну структуру. Тоді за відповідних умов можливий фазовий перехід усередині пачки та утворення кристалічних структур із тривимірною впорядкованістю. Будова кристалів визначається елементарною коміркою, один із періодів якої збігається з періодом лінійної молекули. Кристалічні полімери утворюються у вигляді огранених монокристалів, ізотропних і анізотропних (текстурованих) глобулярних кристалів полікристалів, кристалів. Часто утворюється сферолітна структура, сфероліти складаються з променів, утворених чергуванням кристалічних і аморфних ділянок. Кристалічні структури є термодинамічно стабільними і за відсутності зовнішніх силових полів зберігаються необмежений час (поліетилен,



поліпропілен, поліаміди та ін.). Кристалічність надає полімеру більшу твердість і теплостійкість.

Кристалізація полімерів відбувається в певному інтервалі температур. Це пояснюється тим, що зазвичай за низьких температур полімерні ланцюжки менш рухливі, у результаті чого утворюються лише невеличкі, мало стабільні кристали з низькою температурою плавлення. За підвищення температури рухомість молекул збільшується, отже, утворюються більші та досконалі кристали з більшою температурою плавлення. У звичайних умовах повної кристалізації не відбувається і структура полімерів залишається двофазовою. Ступінь кристалічності можна визначити рентгенографічним методом, або калориметричним. В останньому випадку порівнюються зміна ентропії кристалізації досліджуваного зразка і повністю кристалічного полімеру.

Полімери поділяють на *полярні* та *неполярні*. Полярність визначається наявністю в їх складі електричних диполів. Першою умовою полярності є наявність у полімері полярних зв'язків (-Cl, -P, -OH), другою – відсутність симетрії в їх структурі. За полярності зв'язку $C-H < C-N < C-O < C-P < C-Cl$ у неполярних полімерах дипольні моменти зв'язків атомів взаємно компенсуються. Неполярні полімери (на основі вуглеводнів) є високоякісними височастотними діелектриками, вони мають хорошу морозостійкість. Полярність надає полімеру твердості, теплостійкості, але морозостійкість у полярних матеріалів низька.

За відношенням до впливу температури полімери поділяють на два типи: *термореактивні* і *термопластичні* [21]. Термопластичні полімери можуть бути використані для отримання імплантатів різної конфігурації з розплавів за допомогою формування, пресування, екструзії. Термопласти не мають міжмолекулярних зв'язків і



Зазвичай складаються з лінійних полімерних ланцюгів. Термореактивні полімери полімеризуються, набувши своєї остаточної форми, і не можуть бути переформовані з метою змінення форми в результаті нагрівання. Зазвичай полімерні ланцюги в цьому типі полімерів мають ковалентні міжмолекулярні зв'язки.

Залежно від способу отримання полімери класифікують на *адитивні полімери* (полімери, отримані ступінчастою полімеризацією) і *конденсаційні полімери*. Адитивні полімери (поліетилен, поліметилметакрилат) синтезуються в реакції приєднання вільного радикала з ненасичених мономерів, що містять подвійні вуглецево-вуглецеві зв'язки. Конденсаційні полімери утворюються за допомогою реакції двох полімерів, у результаті якої виділяється речовина з невеликою молекулярною масою, наприклад вода. Прикладами конденсаційних полімерів є поліаміди. Деякі конденсаційні полімери можуть зазнавати гідролізу в організмі та руйнуватися.

3.4.1.2 Властивості полімерів

Найважливішими характеристиками полімерів є величина молекулярної маси і ступінь полімеризації [23].

Молекулярна маса полімерів розглядають як середню величину, від якої маса окремих молекул істотно відхиляється в той чи інший бік. Це виникає тому, що в процесі полімеризації макромолекули з'єднуються в одні ланцюги більше, а в інші менші молекули, залежно від того, коли здійснюється обрив полімерного ланцюга, що росте. Наприклад, за середньої маси полімеру 2 800 в ньому можуть бути молекули з відносною масою 2 600, 2 800, 3 000 тощо.

Реакції полімеризації призводять до розподілу



відрізків ланцюга в полімері й до розподілу молярної маси. Передбачається, що розподіл молярної маси може бути розбитий на кількість ланцюгів у суміші, кожен із яких має певну довжину. Властивості полімерів значною мірою залежать від величини молярної маси. Значення середньої молекулярної маси полімеру визначається методами, за допомогою яких підраховують молекули, наприклад:

$$M_n = \sum (N_i \cdot M_i / N),$$

де N_i – число молекул маси I ; N – загальне число молекул; M_i – маса молекул довжини I .

Вагу середньої молярної маси полімеру обчислюють за формулою

$$M_w = \sum (w_i \cdot M_i),$$

де w_i – частка маси,

$$w_i = N_i M_i / \sum (N_i \cdot M_i).$$

Ступінь полімеризації показує середнє число мономерних ланок на один ланцюг. Ця величина може визначатися з погляду середнього числа або середньої ваги:

$$N = M_w / M_{\text{mer}} \text{ або } M_n / M_{\text{mer}}.$$

Полідисперсія

$$PD = M_w / M_n.$$

Будова полімерів визначає їх фізико-механічні та хімічні властивості. Так, унаслідок високої молекулярної маси вони нездатні переходити в газоподібний стан, під час нагрівання утворювати в'язкі рідини, або зовсім розм'якшуватися, легко розчинятися. Різний ступінь організації надмолекулярних структур властивий полімерам, приводить до значного розкиду їх фізико-механічних властивостей.

Механічні властивості полімерів. Полімери можуть перебувати в склоподібному, високоеластичному і в'язкотекучому станах, які є різновидами аморфного стану

(рис. 3.15). Зі зміною температури лінійний або розгалужений полімер може переходити з одного фізичного стану в інший.

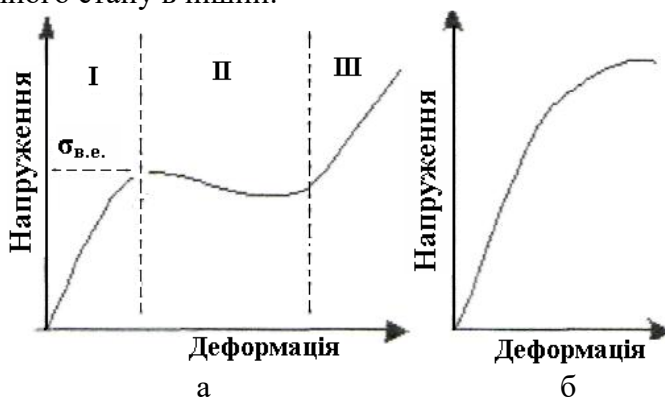


Рисунок 3.15 – Діаграма розтягу: а – склоподібного полімеру; б – полімеру зі щільністчастою структурою

Високоеластичний стан властивий лише полімерам, що характеризуються здатністю матеріалу до значних зворотних змін форми за невеликих навантажень (коливаються ланки, макромолекула здобуває здатність згинатися). В'язкотекучий стан – це аналог рідкого стану з дуже великою в'язкістю (рухома вся макромолекула).

Фізичний стан полімеру визначають за характером їх деформації. Деформація полімерів у загальному випадку складається з трьох складових: пружної, високоеластичної і в'язкотекучої. Вони пов'язані з різними молекулярними механізмами: зворотне розтягання хімічних зв'язків і деформація валентних кутів визначають пружність; зворотна зміна конформацій макромолекул обумовлює високоеластичність; незворотне ковзання макромолекул одна щодо одної призводить до в'язкої течії.

На рисунку 3.16 наведені залежності деформації від температури за сталого напруження для полімерів (термомеханічні криві).

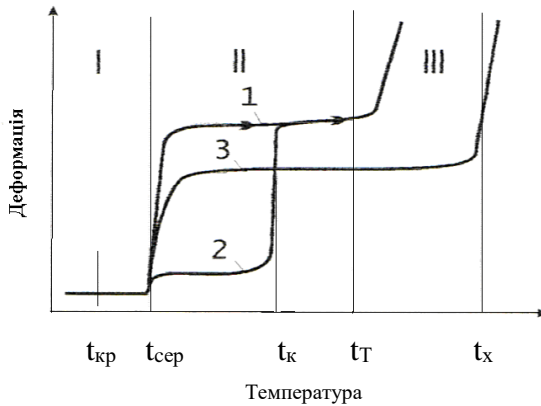


Рисунок 3.16 – Термомеханічні криві кристалічного лінійного (1), кристалічного (2) та рідкого сітчастого (3) полімерів: I–III – ділянки склоподібного, високоеластичного та в'язкотекучого станів

Для лінійного полімеру, що кристалізується (крива 1), область I є областю звичайних пружних деформацій ($\epsilon = 2\text{--}5\%$). За температури, нижче за $t_{кр}$, полімер стає крихким. Руйнування відбувається в результаті розриву хімічних зв'язків у макромолекулі. В області II невеликі напруження спричинюють переміщення окремих сегментів макромолекул і їх орієнтацію в напрямку діючої сили. Після зняття навантаження молекули в результаті дії міжмолекулярних сил набувають первісної рівноважної форми.

Високоеластичний стан характеризується значними зворотними деформаціями (сотні відсотків). Біля точки t_T , крім пружної та високоеластичної деформації, виникає й пластична. Кристалічні полімери, нижчі за температуру кристалізації t_k , є твердими, але мають різну твердість (крива 2) внаслідок наявності аморфної частини, яка може перебувати в різних станах. За t_k кристалічна частина плавиться і термомеханічна крива майже стрибкоподібно



досягає ділянки кривої 1, що відповідає високоеластичній деформації для некристалічного полімеру. Рідкісчасті полімери (типу гум) мають термомеханічну криву типу 3. Вузли сітки перешкоджають відносному переміщенню полімерних ланцюгів. У зв'язку з цим за підвищення температури в'язка течія не настає, розширюється високоеластична область аж до температур хімічного розкладання полімеру (t_x). Температурні переходи $t_{сеп}$ і t_T є одними з основних характеристик полімерів.

Залежність напруження від деформації в лінійних і сітчастих полімерах різна. Під час дії значних напружень у лінійних склоподібних полімерах розвиваються значні деформації, які за своєю природою близькі до високоеластичних. Вони виникають за рахунок деякої рухливості сегментів макромолекул. Ці деформації одержали назву вимушено-еластичних, а саме явище – вимушеною еластичністю.

Вимушено-еластичні деформації мають місце в інтервалі температур $t_{кр}$ і $t_{сеп}$, а під час нагрівання вище за $t_{сеп}$ вони зворотні. Максимум на кривій відповідає умові $d\sigma/d\varepsilon = 0$ і його називають межею вимушеної еластичності $\sigma_{в. е.}$

У полімерів із щільною сітчастою структурою під дією навантаження виникає пружна та високоеластична деформація, пластична деформація зазвичай відсутня. Порівняно з лінійними полімерами пружні деформації складають відносно більшу частину, високоеластичні деформацій набагато менші. Природа високоеластичної деформації, як і в лінійних полімерах, полягає у зворотній зміні конформації полімерної молекули, але максимальна деформація за розтягування звичайно не перевищує 5–15 %.

Для кристалічних полімерів залежність напруження від деформації виражається лінією з чіткими переходами (рис. 3.17).



Рисунок 3.17 – Залежність напруження від деформації для кристалічного лінійного полімеру

Після пружної деформації (ділянка I) на зразку моментально виникає «шийка», після цього подовження зростає за постійного значення сили до значної величини. На цій стадії шийка (ділянка II) подовжується за рахунок більш товстої частини зразка. Після того як весь зразок перетвориться на шийку, процес переходить у третю стадію (ділянка III), що закінчується розривом. За своєю структурою та властивостями шийка відрізняється від вихідного зразка: елементи кристалічної структури тут орієнтовані в одному напрямку.

Орієнтаційне зміцнення. За повільного розтягування полімерів, що перебувають у високоеластичному або в'язкотекучому стані, їх макромолекули та елементи надмолекулярних структур орієнтуються в силовому полі і набувають упорядкованої структури порівняно з неорієнтованими. Після того як досягнута бажана ступінь орієнтації, температуру зменшуюють до нижче ніж $t_{ср}$ і отриману структуру фіксують.

У процесі орієнтації зростає міжмолекулярна взаємодія, що призводить до підвищення t_c , зниження $t_{кр}$ і особливо – до підвищення міцності. Властивості матеріалу стають анізотропними. Одноосьову орієнтацію створюють



під час одержання волокон, труб, а багатоосьову – у процесі одержання плівок. Міцність за розриву в напрямку орієнтації збільшується в 2–5 разів, а в перпендикулярному напрямку вона зменшується на 50–70 %. Модуль пружності в напрямку одноосьової орієнтації збільшується приблизно вдвічі.

Релаксаційні властивості полімерів. Механічні властивості полімерів залежать від часу дії та швидкості прикладення навантажень. Під дією прикладених напружень відбувається як розпрямлення та розкручування ланцюгів (змінюється їх конформація), так і переміщення макромолекул, пачок та інших надмолекулярних структур. Усе це потребує певного часу, і встановлення рівноваги (релаксація) досягається не відразу (від 10^{-4} с до декількох діб та місяців). Напруження залежно від типу полімеру прямує до нуля або до деякого рівноважного значення σ_{∞} , (рис. 3.18).

Старіння полімерів. Під старінням полімеру розуміють зміну фізико-механічних властивостей, спричинене розвитком у масі полімеру різних хімічних реакцій, пов'язаних з окиснюванням, утворенням вільних радикалів і деполімеризацією з одиничними розривами ланцюгів або виникненням поперечних зв'язків під дією зовнішніх факторів.

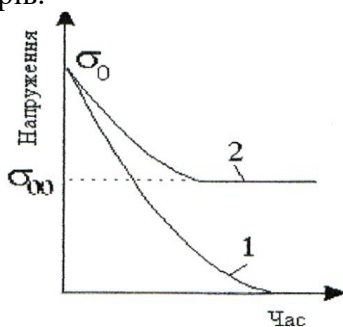


Рисунок 3.18 – Релаксація напруження для розтягнутого лінійного (1) та сітчастого (2) полімерів



Розрізняють старіння теплове, світлове, озонне та атмосферне. Процеси старіння прискорюються під дією механічних напружень. Якщо переважає деструкція, то полімер розм'якшується, виділяються леткі речовини (наприклад, у натуральному каучуку), за структурування підвищуються твердість, крихкість, спостерігається втрата еластичності (бутадієновий каучук, полістирол). За високих температур (200–500 °С і вище) відбувається розкладання органічних полімерів, причому піроліз полімерів супроводжується випаровуванням летких речовин зі всього об'єму речовини.

Стабільні до термодеструкції полімери, що мають високу температуру полімеризації (поліетилен, поліфеноли), а також полімери з полярними замісниками (фторполімери). Стійкі до озону кремнійорганічні сполуки.

Для сповільнення процесів старіння до полімерних матеріалів додають стабілізатори (різні органічні речовини), антиоксиданти (аміни, феноли тощо).

Радіаційна стійкість полімерів. Під дією іонізуючих випромінювань у полімерах відбуваються іонізація і порушення, що супроводжуються розривом хімічного зв'язку та утворенням вільних радикалів. Це приводить до перебудови структури за рахунок процесів зшивання або деструкції. За зшивання збільшується молекулярна маса, підвищуються теплостійкість і механічні властивості. Під час деструкції, навпаки, молекулярна маса знижується, підвищується розчинність, зменшується міцність. Структуруються такі полімери, як поліетилен, поліпропілен, полістирол, фенолоформальдегідні та епоксидні смоли. Деструктуються політетрафторетилен, політрифтор-хлоретилен, нітроцелюлоза, поліметилметакрилат. Для підвищення радіаційної стійкості в полімери вводять антиради (ароматичні аміни, феноли, що дають ефект розсіювання



енергії).

Адгезія. Адгезією називають злипання різнорідних тіл, що контактують. Кількісно адгезія оцінюється питомою силою руйнування з'єднання, що називають адгезійною міцністю. На здатності полімерів до адгезії ґрунтується їх використання як плівкоутворювальних матеріалів (клеї, герметики, покриття), а також при одержанні наповнених і армованих полімерних матеріалів.

Для пояснення адгезії запропоновані такі теорії: адсорбційна, електрична та дифузійна. В адсорбційній теорії вважається, що плівка втримується на поверхні матеріалу в результаті дії міжмолекулярних сил, аналогічно адсорбції. У рамках електричної теорії вважається, що адгезія – результат дії електростатичних і вандерваальсових сил. Електростатичні сили визначаються подвійним електричним шаром, що завжди виникає за контакту різнорідних тіл. У дифузійній теорії передбачається, що під час утворення зв'язку між неполярними полімерами електричний механізм адгезії неможливий і адгезія обумовлюється переплетенням макромолекул поверхневих шарів у результаті їх взаємодифузії.

3.4.1.3 Полімери для медичного застосування

Потреби нових технологій реконструктивної медицини сприяє розширенню спектра полімерів, які використовують для побудови різних імплантатів та ендопротезів. Багато полімерів біомедичного призначення належать до хімічної галузі синтетичних пластмас і їх випускають у величезних кількостях. Серед полімерів, використовуваних у медицині, виділяють синтетичні і природні матеріали, біоінертні (що не руйнуються в



біологічних середовищах) і біоруйнівальні полімери; висококристалічні термопласти та гумоподібні еластомери.

У таблиці 3.15 наведені найбільш широко використовувані в медицині полімери. Безумовно, масштаби виробництва полімерів медичного призначення дещо скромніші. Водночас необхідно підкреслити, що вимоги до полімерів медичного призначення зовсім інші, ніж до полімерів загальнотехнічного призначення. Полімери для медицини повинні бути високого «медичного» ступеня чистоти, що виключає наявність у них навіть слідів залишків субстратів, каталізаторів і технологічних добавок.

Біостабільні синтетичні полімери. Полімери цього типу не гідролізуються в рідких середовищах, не руйнуються під впливом ферментів крові і тканин, під впливом клітин, призначених для виготовлення імплантатів і пристроїв тривалого функціонування.

Таблиця 3.15 – Полімери, які застосовують у медицині

Марка полімеру	Призначення
Поліметилметакрилат	Тверді контактні лінзи, внутрішньоочні лінзи, кісткові цементи, основа зубних протезів
Поліетилен з ультрависокою молекулярною масою	Несучі поверхні в штучних суглобах
Поліетилентерефталат	Штучні артерії
Поліуретан	Катетери
Полігідроксилетил-метакрилат	М'які контактні лінзи, перев'язувальний матеріал, матриці для депонування лікарських засобів



Продовження таблиці 3.15

Марка полімеру	Призначення
Поліпропілен	Шовний матеріал, клапани серця, суглоби пальців
Силікон	Імпланти молочної залози, лицьові пристрої
Полігліколід, полілактид	Біоруйнований шовний матеріал

Серед них виділяють поліетилен, поліпропілен, поліетилентерефталат, нейлон, політетрафторетилен, поліметилметакрилати тощо.

Поліетилен (ПЕ) (polyethylene, PE) має хімічну структуру $[-CH_2-CH_2]_n$ і його випускають, зокрема для медицини, у трьох модифікаціях: низької щільності, високої щільності та ультрависокої молекулярної маси. Поліетилен є гідрофобним і біоінертним матеріалом; має низьку межу плинності, що обмежує сфери застосування. Зі збільшенням кристалічності та молекулярної маси ПЕ межа плинності збільшується.

Поліетилен низької щільності (PE-LD), або поліетилен високого тиску (ПЕВТ), – поширений і доступний матеріал, має високу біологічну інертність, молекулярну масу 50–200 Да. Раніше розглядали як доступний матеріал для ендопротезування в щелепно-лицьовій хірургії, на сьогодні застосовують порівняно рідко.

Поліетилен високої щільності (PE-HD, або HDPE), або поліетилен низького тиску (ПЕНТ), має більш високий ступінь кристалічності, його застосовують для створення окремих типів імплантатів. Найбільш відомі і поширені вироби з пористого ПЕ високої щільності (з розміром пор від 35 мкм до 210 мкм), які випускає в США фірма Porex



Surgical, Inc. під маркою «MEDPOR®». Цей тип ПЕ використовують для виготовлення імплантатів для очей. Поліетилен низької і високої щільності легко формується.

Поліетилен ультрависокої молекулярної маси (ПЕУВММ) має молекулярну масу понад 106 Да; не формується і для отримання виробів попередньо спікається, далі пек обробляють механічно до отримання необхідної форми. ПЕУВММ – частково кристалічний полімер зі ступенем кристалічності 45–60 %. Окремі кристаліти в цьому типі ПЕ починають плавитися за температури 85 °С; основна маса матеріалу плавиться за 125–145 °С. Висока молекулярна маса поліетилену цього типу надає йому високі механічні властивості, які за багатьма показниками перевершують механічні властивості поліетилену низького тиску; його міцність під час розтягування становить 30–44 МПа, у поліетилену низької щільності ці значення нижчі в 2,0–2,5 раза; зносостійкість ПЕУВММ досягає 18 хв/мм³. Поліетилен ультрависокої молекулярної маси випускають багато зарубіжних фірм під різними марками («Hostalen GUR», «Hercules H», «RCHWOO», «Hifax 1900», «Spectra 900», «Nylamer M» та ін.). На основі ПЕУВММ отримують композиційні матеріали з поліпшеними механічними властивостями. Такі матеріали використовують як ендопротези та їх компоненти, які потребують тривалого функціонування в організмі й високої міцності. Композити на основі ПЕУВММ застосовують переважно для виготовлення деталей ендопротезів суглобів, а також ендопротезів деяких кісток або їх частин, накладок для скріплення відламків кісток. Цей тип ПЕ використовують лише в ортопедії як несучу поверхню і вертлюжний компонент за повної заміни стегна. Однак частинки ПЕУВММ мікронних розмірів, що виникають у результаті зношення вертлюжних западин, є токсичними і



спричинюють некроз кістки та остеолітичні поразки, що є основним чинником асептичного руйнування стегнових суглобів.

Поліаміди (нейлони) (polyamides, PA) – це полімери, що містять зв'язок $-CONH-$. Основними типами, які застосовують у медицині, є марки «Нейлон 6», «Нейлон 6,6» і «Нейлон 6,12» (у торговій марці цифрами позначено кількість атомів вуглецю, що розділяє амідні зв'язки). Як волокна, так і відливки з поліамідів є частково кристалічними, в яких амідний зв'язок може утворювати водневі зв'язки з молекулами води в аморфних областях, приводячи до значного водопоглинання. Водопоглинання призводить зі свого боку до пластифікації і до помітної зміни механічних властивостей матеріалу. З початку розвитку імплантаційних методів класичні поліаміди (насамперед полі- ϵ -капроамід і полігексаметиленадіпамід) розглядали як матеріали, придатні для виготовлення волокон, плівок, сіток медичного призначення. Нижчі аліфатичні поліаміди здатні до біодеградації, а вироби з них – до біодеградації.

Поліметилметакрилат (ПММА) (poly(methyl methacrylate), PMMA) – це біоінертний, твердий, жорсткий, склоподібний, проте крихкий полімер із температурою склування близько 100°C . Утворюється в результаті радикальної полімеризації мономеру – метилового ефіру метакрилової кислоти. ПММА називають органічним склом; це безбарвний прозорий полімер, за температури понад 110°C розм'якшується і стає в'язотекучим; легко переробляється на різні вироби формуванням і литтям під тиском. ПММА – один із найбільш термостійких полімерів: він починає розкладатися лише за температури понад 330°C ; має високу міцність. Його використовують для виготовлення внутрішньоочних лінз і твердих контактних лінз. Для



цього під час технологічної операції мономер (метилметакрилат) готують у вигляді пасти і використовують як утрамбувальний матеріал між елементами металевих елементів протезів (наприклад, стегновим протезом) і порожниною трубчастої кістки. Паста твердне в міру полімеризації метилметакрилату і перетворює його на полімер, водночас відбувається об'ємна усадка приблизно на 20 %. Для зменшення усадки фторполімеризований порошок ПММА змішують із мономером; це знижує усадку до 3 %, яка компенсується після полімеризації мономеру в результаті поглинання води і супутнього розширення. Цей матеріал не є ідеальним як кістковий цемент. Процес полімеризації метакрилату супроводжується сильним нагріванням (понад 90 °C), що може призвести до термічного некрозу кістки під час повної заміни стегна.

Поліпропілен (ПП) (polypropylene (PP)) – висококристалічний гомополімер, крихкий за низьких температур; погано проводить тепло, в тонких плівках практично прозорий; термопласт із температурою плавлення близько 180 °C. Для поліпропілену характерна висока ударна в'язкість, стійкість до багаторазових вигинів, хороша зносостійкість, остання підвищується зі збільшенням молекулярної маси. Випускають у вигляді ізотактичного, атактичного й синдіотактичного полімерів, у вигляді зшитого і спіненого полімеру, а ще як блок «сополімер із поліпропіленом». Поліпропілен легко окиснюється на повітрі, особливо за температури вище ніж 100 °C; термоокиснювана деструкція проходить автокаталічно (тобто самостійно), максимальна температура експлуатації виробів із поліпропілену 120–140 °C. Застосовують у хірургії як шовний матеріал для виготовлення обплетення сідла штучних клапанів серця і як сполучний для матеріалів, призначених для створення



деталей кісткових ендопротезів, а також ендопротезування дрібних суглобів верхніх кінцівок. Поліпропілен схильний до окисної деструкції. Незважаючи на те, що швидкість цього процесу низька, утворені продукти негативно впливають на оточуючі тканини, тому навколо виробів із поліпропілену утворюється фіброзна капсула.

Полі-п-ксилілен (ППК, зарубіжний аналог – Parylene) отримують піролізом п-ксилолу за температури 950 °С. Виробляють хлор і дихлорпохідні (Parylene-C, Parylene-D). Найбільш перспективним є впроваджувана на сьогодні в США і Японії технологія 4-фторполі-п-ксилілену (Parylene AF-4). Це матеріал з унікальними властивостями, що забезпечує стійкі, високоміцні, водостійкі та біоінертні покриття металів, полімерів, тканин й ін. Полі-п-ксиліленові покриття наносять із газової фази за низького тиску (10–60 Па) на будь-які охолоджені до температури нижче ніж 25 °С поверхні. Паріленові покриття використовують для захисту і герметизації медичної техніки і виробів медичного призначення. За комплексом захисних властивостей покриття з ППК товщиною 20 мкм еквівалентні лаковому шару товщиною 100–200 мкм. Як покриття для різних імплантатів із металів рекомендують полі-п-ксилілен, що відрізняється високою біосумісністю, який випускають під маркою «Parylene N» (ParaTech Coating, Inc.; Vitek Res. Coip, США). Цей полімер отримують піролізом його димеру. ППК – високоміцний полімер, який має міцність за розриву близько 50 МПа, модуль пружності – 2 400 МПа, твердість за Роквеллом – R85.

Політетрафторетилен (ПТФЕ) (polytetrafluoroethylene, PTFE) має хімічну структуру $[-CF_2-CF_2]_n$. Це біоінертний, висококристалічний полімер, має високу точку плавлення – 330 °С; складний для оброблення і надання форми. Спосіб перероблення цього



полімеру полягає в попередньому спіканні частинок і подальшому механічному обробленні до необхідної форми. Комерційний матеріал Gortex™ – волокниста листована форма полімеру, що широко використовується як мембранний матеріал. Має відносно слабкі механічні властивості з низькою межею плинності, що обмежує його використання.

Полісилоксани (силікони) (silicone, polysiloxane)

широко використовують для медичних цілей і мають багаторічну успішну репутацію. Типи матеріалів: еластомери, гелі, мастильні речовини, піни та клеї. Полісилоксани є хімічно дуже стабільними і нереактивними. Вони мають невелике вологопоглинання, хороші характеристики електроізоляції. Полісилоксани призначені для довгострокового використання, коли необхідний еластомер і коли є потреба в біодовговічності і біосумісності. Майже всі полісилоксани ґрунтуються на поліметилсилоксані. У структурі полімеру відсутні будь-які полярні групи. Це призводить до отримання гідрофобного полімеру з поганими змочувальними характеристиками. Поліметилсилоксан рідко використовують без модифікації.

Полісилоксанові еластомери складаються зі зшивального модифікованого полісілаксину високої молярної маси (більше ніж $3,5 \times 10^5$), армувального наповнювача і каталітичної системи для ініціації зшивання. Ці матеріали течуть легко лише під тиском і проводяться за допомогою технологій, зокрема таких, як пряме (компресійне) формування, ливарне пресування, каландрування та екструзія. Марки з низькою молярною масою (менше ніж 10^5) можуть виготовляти методом формування зануренням у розчин і реактивним формуванням у пресформи. Системами вулканізації зшивання можуть бути перекис бензоїлу, платинові



каталізатори і системи затвердіння у вологому середовищі за кімнатної температури.

Полісилоксанові гелі аналогічні еластомерам, але не містять наповнювача, і зазвичай в основі своїй мають дуже легко зшитий поліметилсилоксан низької молярної маси. Їх використовують в імплантатах молочної залози.

Полісилоксанові клеї подані двома типами, до яких відносять клеї, які тверднуть і зшиваються за взаємодії з водою (наприклад, медичний клей «Silastic®» типу А, який містить ацетоксиліганд, реагує з водою та утворює зв'язки (зшивання) кремній – кисень – кремній і оцтова кислота), і клеї, склеювальна дія яких ґрунтується на властивій їм «клейкості» (наприклад, марки «Dow Corning⁵⁵ 355»). Цей тип клею міститься в розчиннику фторованого вуглеводню і може застосовуватися для прикріплення матеріалів до шкіри, металів, скла, тканини.

Існують інші синтетичні полімери, що застосовуються або мають перспективи для біомедицини. Коло цих матеріалів розширюється і можна очікувати появу нового спектра полімерів із поліпшеними біомедичними та технологічними властивостями, призначеними для конструювання ендопротезів тривалого функціонування.

Поліуретани (ПУ) (polyurethane (PUR and PU)) – полімери, що містять уретанову групу. Відомо, що існує велика різноманітність уретанових полімерів із найрізноманітнішими фізичними та біологічними властивостями. Завдяки численним можливостям, які існують для R і R', наявні поліуретани характеризуються широким розмаїттям (R – це олігомерний (молярна маса – 200–500) простий поліефір або складний поліефір із кінцевими гідроксильними групами). Синтезуються поліуретани під час двохетапного процесу, що складається зі стадії приготування фторполімерів із низькою молярною



масою, за якою йде подовження ланцюга полімеру і/або зшивання. Звичайні фторполімери мають у своїй основі 2,4-толуолдіізоціанат або 4,4-дифенілметандіізоціанат. Прості поліефіри-уретани містять у своїй основі політетраметиленоксид (ПТМО), поліпропіленоксид (ППО) і поліетиленоксид (ПЕО). Складні поліефіри-уретани зазвичай містять полікапролактон. У поліуретанів полімери також можуть бути наявні групи сечовини -NHCONH- і групи уретану -NH-CO-O-. Поліуретани є однією з основних груп полімерних матеріалів, використовуваних під час виготовлення різноманітних імплантатів, а також багатьох інших виробів. Більшість поліуретанів медичного застосування являють собою двофазові блок-сополімери (також названі поліуретанами з різною жорсткістю сегментів у макромолекулі). У початкові періоди медичного застосування цих полімерів мали місце гострі реакції, оскільки використовували комерційні, неочищені зразки полімерів. Негативні реакції, як було з'ясовано пізніше, пов'язані з гідролізом у середовищі живого організму складного ефіру складних поліефірів-уретанів. На зміну цим складним ПУ прийшли прості поліефіри-уретани з різною жорсткістю сегментів у макромолекул, які є кращими завдяки своїй більшій стабільності і несхильності до гідролізу. Серед комерційних прикладів найбільш відомі зарубіжні марки «Biomer®», «Pellethane®» і «Tecoflex®». Вітчизняні сегментовані поліуретани типу «Гемотан», одержувані на основі політетраметиленоксида, етилендіаміну й ароматичного дифеніл-метан-4,4-діізоціанату, розроблені у ВНДІ медичних полімерів (Москва). Прості поліефіри-уретани мають хорошу гемосумісність і є одними з кращих типів полімерів для виробів, контактують із кров'ю.

Зазвичай вартість синтетичних матеріалів нижча від полімерів природного походження, з них легко формувати



тривимірні структури, не виникає також труднощів із сировиною і виробництвом полімерів із відтвореними і контрольованими властивостями, такими як міцність, швидкість деградації, мікроструктура. Однак великим недоліком синтетичних матеріалів є їх іноді непередбачувана взаємодія з клітинами і компонентами імунної системи пацієнта, а також неконтрольований час біодеградації в середовищі організму. Основні причини ускладнення під час використання синтетичних біодеградувальних матеріалів – можливі прояви негативних реакцій (запальна та алергічна реакції) організму на продукти деструкції та прояв канцерогенності.

Біоруйнівальні матеріали медичного призначення.

Створення екологічно чистих матеріалів із корисними властивостями залишається однією з ключових проблем сучасності. Актуальність і необхідність розроблення нових біоматеріалів обумовлена існуючим високим попитом на полімерні матеріали для різних сфер діяльності, насамперед біомедицини. Розроблення нових матеріалів медичного призначення, які використовують для контакту із середовищем живого організму, – завдання високої складності. Особливо затребувані спеціалізовані біосумісні матеріали для сформованого в останні роки нового напрямку медичного матеріалознавства – клітинної і тканинної інженерії, пов'язаного з реконструктивною хірургією і розробленням біоштучних органів.

Розроблення та освоєння нових матеріалів, які, крім біосумісності та функціональності, також мають здатність руйнування *in vivo*, є спеціалізованою проблемою, істотно більш складною порівняно з труднощами, що виникають під час конструювання матеріалів і систем довготривалого та постійного функціонування *in vivo*. Сфери застосування резорбувальних матеріалів уже сьогодні широкі



(табл. 3.16). Це є основою для вдосконалення існуючих технологій і методів лікування та розвитку принципово нових [24].

Таблиця 3.16 – Марка виробів і сфери застосування біорезорбувальних матеріалів

Марка, матеріал	Сфера застосування, фірма-виробник
1	2
«Absolock», полідіоксанон	Зшивальна скобка для кровоносних судин, Ethicon, Inc., США
«Alzamer», поліортоєфір	Матриця для доставлення (Chronomer) лікарських речовин, Alza, Inc., США
«Biodel», полібіс(п-карбоксіфеноксипропанангідрид себацинової кислоти	Матриця для доставлення лікарських речовин, Nova Pharmaceutical, Inc., США
«Biofix», полідіоксанон, армований полігліколідом	Штифт для фіксації фрагментів кістки, Bioscience, Ltd., Tampere, Фінляндія
«Capronor», полікапролактон	Матриця для контрацептивного (стероїдного) імплантату, Research Triangle Institute, Inc., США
«Dexon», полігліколід	Плетені хірургічні нитки American Cyanamid Co., Inc., США
«Drylac», полі-L-лактид	Пориста пов'язка для оральної хірургії



Продовження таблиці 3.16

1	2
«Ethipin», полідіоксанон	Штифт для фіксації кістково-хрящових фрагментів, Ethicon, Inc., США
«Lactomer», сополімер полі(L-лактид – 30 % – гліколід)	Зшиваючі посудину скобками, U.S. Surgical Corp., Inc., США
«Orthosorb», полілактид	Орієнтовані матеріали для відновлювальної ортопедії, Johnson & Johnson, Inc., США
«Valtrac», полігліколід і сульфат барію	Частково біодеградувальне анастомозне кільце для абдомінальної хірургії, American Cyanamid Co., Inc., США
«Vicryl», сополімер полі(гліколід-10 % – L-лактид), або поліглактин 910	Плетені хірургічні нитки Ethicon, Inc., США

Матеріали та імпланти тимчасової дії, заповнивши дефект органа або пошкодженої тканини у живому організмі та надавши водночас лікувального ефекту, повинні в суворо задані терміни зазнавати біодеструкції з одночасним заміщенням новими тканинними структурами. Отже, два процеси, що проходять під час імплантації *in vivo*, – це деградація матеріалу і відновлення дефекту тканини або органа, повинні проходити з узгодженими швидкостями. Продукти деградації матеріалу повинні своєчасно виводитися з організму, не надаючи йому негативного впливу.

Біоруйнівальні синтетичні полімери. Деякі



синтетичні полімери зазнають дії рідин і водночас розбухають або розчиняються [25]. Молекули рідини дифундують у товщу таких полімерів, розсуваючи ланцюги і збільшуючи об'єм. Це може виникати в місцях тріщин на поверхні, призводячи до створення локального розтягувального напруження, що спричинює утворення мікротріщин або розтріскування під дією напружень довкілля. Полімери, виготовлені за допомогою конденсації, яка є реакцією з водою, в результаті цього утворюються зв'язки -ОН, що зазнають гідролізу. Крім того, полімери можуть містити побічні групи, що зазнають гідролізу. Швидкість гідролізу залежить від водопоглинання полімеру і часто обмежується дифузиею води з полімеру. Дифузія води в полімерах співвідноситься з їх розчинністю, з температурою склування і зі ступенем кристалічності. Складні поліефіри, що базуються на $(-R-COO-)_n$, зазнають гідролізу, їх розпад залежить від рН. Складні ефіри гідролізуються з більшою швидкістю за кислотних та лужних умов, ніж за нейтрального рН. Оскільки за гідролізу складного ефіру утворюється карбонова кислота, рН знижується під час гідролізу, що прискорює процес розпаду.

Оксипоксидні монокарбонових кислот вважаються найбільш перспективними біодеградувальними матеріалами. Ланцюги цих полімерів утворені повторюваними залишками коротких кислот, серед яких найбільш відомі та поширені – молочна (полімолочна (ПМК)) і гліколева (пірвіноградна кислота (ПВК)) кислоти. У медичній практиці ці полімери широко використовують у вигляді шовного матеріалу, армувальних конструкцій, сіток для герніопластики (операція з усунення гриж), у реконструктивній хірургії та регенеративній медицині для відновлення дефектів кісткової й хрящової тканини як ранові покриття.



Полігліколід (ПГК) (Polyglycolide or poly(glycolic acid), PGA) – продукт полімеризації $-(O-CO-CHR)-_n$, де $R = H$. ПГК високої молекулярної маси – твердий кристалічний полімер із температурою плавлення близько $228\text{ }^{\circ}\text{C}$; температура склування становить $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Молекулярна маса істотно залежить від умов синтезу та перероблення на виріб і може становити від 2×10^4 до $1,45 \times 10^5$. ПГК отримують за допомогою полімеризації з розкриттям кільця за наявності як каталізаторів солей металів. Молярна маса полімеру залежить від температури та концентрації каталізатора. Полімер не розчиняється в більшості органічних розчинників. Механічна міцність у поєднанні з пластичністю роблять цей полімер придатним для виготовлення різних конструкцій – від нетканих, губчастих матеріалів до пластин і гвинтів, що застосовують для фіксації кісткових уламків. Матеріал не має цитотоксичних властивостей, забезпечує адгезію і підтримує проліферацію клітин. Однак механічна міцність імплантованих виробів із ПГК зберігається впродовж нетривалого періоду, від 20 діб до 30 діб зі значною втратою маси виробу за цей період – до 40–50 %.

Полілактиди (ПЛК) (Polylactic acid, poly(lactic acid) or polylactide, PLA) утворені повторюваними залишками $-(O-CO-CHR)-_n$, де $R = CH_3$. Заміна H^+ на CH_3 призводить до утворення більш складного гідрофобного полієфіру і викликає більш низьке водопоглинання і більш низькі швидкості гідролізу. Мономер ПЛА – молочну кислоту (лактид) одержують хімічним синтезом (із лактону, хлорпропіонової кислоти, а також перекристалізацією толуолу) або мікробіологічною ферментацією цукрів, які попередньо отримують гідролізом та екстракцією з природної сировини (кукурудзи, крохмалю тощо). Мономери молочної кислоти далі хімічним способом зазнають полімеризації в ПЛА. За



хімічними, фізичними і біологічними властивостями полілактид близький до полігліколіду. ПЛК поступаються багатьом синтетичним полімерам за теплостійкістю (під час нагрівання вище ніж 50°C вироби з нього деформуються) і, як наслідок цього, не можуть зазнавати стерилізації із застосуванням теплових методів. Полілактид належить до резорбованих полімерів, для нього характерні високі швидкості руйнування в біологічних середовищах. Тому час його резорбції *in vivo* обчислюється невеликим періодом (10–12 діб). Руйнування часто є автокаталітичним. Руйнування товстих ділянок може відбуватися швидше, ніж тонких ділянок, через накопичення молочної кислоти і локалізованого низького рН (3,2–3,4), що супроводжує руйнування всередині товщі полімеру. Це може призводити до швидкого виходу молочної кислоти та олігомерів полілактиду, спричинюючи токсичну реакцію з боку оточуючих імплантат тканин. Швидке зменшення молекулярної маси полімеру під час руйнування призводить до помітного зниження міцності виробів.

Суміші ПЛК із ПГК мають кращі характеристики за теплостійкістю, терміном біоруйнування і механічною міцністю. Залежно від співвідношення молочної та гліколевої кислот у полімері його властивості істотно варіюють. В організмі ці полієфіри деградують переважно за допомогою неферментативного гідролізу. На біодеградацію полімерів на основі лактиду та гліколіду значно впливає значення рН. Процес біодеградації полімерів пригнічується в кислотному і пришвидшується в лужному середовищі. Гідролітична деградація виробів із цих полімерів контролюється не лише дифузією води, що проникає в пори виробу, а й релізом водорозчинних кислотних олігомерних побічних продуктів руйнування полімерів. Помітно, що деградація ПЛК і сополімерів



ПЛ/ГК швидше відбувається в об'ємі, ніж у поверхневому шарі, як результат автокаталітичного ефекту, що негативно відображається на міцнісних характеристиках виробів.

ПЛК, ПГК і ПЛ/ПГ є найбільш широко використовуваними біоруйнівними полімерами. Однак вони мають низку таких недоліків, як: непередбачувана деградація в умовах організму, яка залежить від щільності й розміру, форми та пористості полімерного виробу; зміни рН оточуючих тканин під час біодеградації; недостатня механічна міцність. Це обмежує їх застосування і використання як біомедичний матеріал широкого призначення.

Природні біоруйнівальні полімери. В останні десятиліття зростає інтерес до біодеградувальних природних полімерів і полієфірів бактеріального походження – полігідроксіалканоати (ПГА), які синтезуються мікроорганізмами. До недоліків природних біополімерів відносять високу вартість їх отримання, складність оброблення, недостатню міцність. Широкого використання в медицині набули поширені природні полісахариди хітозан і альгінат, які за структурними характеристиками подібні до глікозаміногліканів.

Глікозаміноглікани (ГАГ) – це лінійні полісахариди, які складаються з численних повторюваних дисахаридних ланок. Вони містяться в сполучній тканині у вигляді комплексів із білками та зв'язані з ними слабкими і міцними міжмолекулярними взаємодіями. У медичній практиці ці полісахариди у вигляді плівок, губок і гідрогелів використовують як ранові, опікові та загоювальні покриття, в системах доставлення клітин, лікарських речовин і різних факторів росту – як шовні матеріали і тканинні адгезиви.

Власне хітин і його похідні, а також у поєднанні з іншими природними матеріалами (желатином, гепарином,



альгінатом) використовують досить широко. Недоліком хітозанів є відома крихкість і зміна структури під час стерилізації різними методами, враховуючи радіаційний.

Серед полісахаридів увагу привертає *хітозан*, отримуваний гідролізом хітину, який виділяють із панцирів ракоподібних. Доступність хітозанів, здатність до біодеградації і біосумісність дозволяють використовувати їх як перев'язувальний матеріал, закриття опікових поверхонь, а також у клітинній і тканинній інженерії як матрикс для вирощування клітин.

Природний лінійний полісахарид *альгінат*, одержуваний із морських водоростей або біотехнологічною ферментацією, схвалений Департаментом із контролю якості продуктів і ліків США (United States Food and Drug Administration – F.D.A.) як ранозагоювальний матеріал. Альгінати у вигляді волокон (суміш альгінату натрію й кальцію) і плівок використовують для первинного оброблення ран та опіків. Здатність альгінатів полімеризуватися і формувати гелі за наявності двовалентних металів (кальцію, магнію та ін.) використовують як матрикси для культивування клітин (хондроцитів, стромальних клітин кісткового мозку) та різних факторів (наприклад, нейротрофічних факторів головного мозку).

Альгінати з високим вмістом гіалуринової кислоти – поширений матрикс для депонування (методом механічного захоплення або включення в гелі) і доставлення алло-, ксено- і генетично модифікованих клітин і тканин, а також лікарських засобів. Альгінат, стабілізований полілізином, використовують для іммобілізації острівцевих клітин підшлункової залози (гібридна підшлункова залоза), генетично змінених фібробластів, гематопоетичних клітин кісткового мозку, паратеріодних клітин, різних клітин, що виділяють



моноклональні антитіла, комплексних біомолекул (антибіотики, гормони, вакцини, ензими та інше). Відомі приклади використання пористих альгінатних губок для відновлення нервової провідності в експериментах на щурах із модельними периферійними та спінальними травмами. Однак унаслідок втрати альгінатним гелем іонних зв'язків властивості альгінатних матриксів із часом змінюються (погіршуються).

Гіалуронова кислота (ГК) – глікозаміноглікан, природний компонент міжклітинної речовини м'яких тканин хребетних – один із перспективних матеріалів у відновній хірургії і тканинній інженерії. Одна молекула гіалуронової кислоти здатна зв'язати до 1 000 молекул води. Цей глікозаміноглікан використовується в медицині як воскоеластик під час офтальмологічних операцій, у разі хвороб суглобів в ортопедії, як бар'єрні мембрани, опікові покриття, а також у косметології. Установлено, що екзогенна ГК інгібує проліферацію фібробластів, і відносно висока концентрація ГК у позаклітинному просторі в першу фазу регенерації тканин частково обмежує відкладення позаклітинного матриксу і колагену, що пропонує роль ГК в запобіганні фіброзу і формуванні рубцевої тканини. Гіалуронова кислота і композити на її основі використовують в абдомінальній хірургії як бар'єрний та протиспайний засіб. Під час взаємодії ГК з фосфатним буферним розчином отриманий бар'єр «Sergacoat», який запобігає пошкодженню серози, запаленню і формуванню спайок у тваринних моделях. Плівкові матрикси, отримані з полієфірів ГК, також позитивно оцінені для культивування людських остеобластів. Таким чином, ГК можна використовувати в клітинних технологіях.

Поширеним у медицині природним полімерним матеріалом є **колаген**. Цей фібрилярний білок є одним з



основних компонентів сполучної, кісткової і хрящової тканин, що входить до складу сухожилля. Молекула колагену має стрижнеподібну форму і складається з трьох так званих α -ланцюгів, що формують правозакручену потрійну спіраль. Близько 30 % амінокислотних ланок колагену доводиться на гліцин. До складу його ланцюгів входить також значне число (~ 21 %) ланок гідроксилвмісних амінокислот – 3- і 4-гідроксипроліну і 5-гідроксилізіну. Недоліком колагену є нерегульований час біодеградації і обмежений термін функціонування (не більше ніж 1 місяць) в умовах живого організму. На сьогодні розроблені методи отримання великих кількостей колагену медичної чистоти. У результаті багаторічних досліджень і дискусій було ухвалено рішення, що достовірного рівня обмежень до імплантаційного введення медичного колагену тваринного походження (наприклад, продукту марки «Collagen™» фірми Collagen Corporation) не виявлено, незважаючи на відомі випадки негативної реакції на колагенові імплантати. Це стало підставою для розширення галузей застосування колагену в медицині: створення ендопротезів м'яких тканин, компонентів матеріалів для лікування уражень шкірного покриву, зокрема тих, що володіють гемостатичною дією, ендопротезування рідинних протоків і ендопротезів компонентів органів зору, основи шовних волокон. Відомі приклади позитивного оцінювання колагену і для створення імплантатів артеріальних судин, ендопротезів зв'язок і компонентів нервової системи.

Для поліпшення властивостей імплантованих матеріалів на основі колагену і додання їм більшої механічної міцності запропоновано отримувати композити колагену з кераміки й синтетичними полімерами (поліетиленом, полівініловим спиртом, полісилоксанів). Композити колагену та гідроксіапатиту розглядають як



остеозамінний матеріал для відновлення дефектів кісткової тканини в щелепно-лицьовій хірургії та стоматології [24].

Білки групи фібрину становлять певний інтерес для медицини. Фібрин-мономер бере участь у процесі тромбоутворення, що відбувається під час відщеплення від глікопротеїну крові фібриногену двох низькомолекулярних пептидів під дією ферменту тромбіну.

Фібрин-мономер агрегується під дією ферменту фібринолігази в нерозчинний згусток фібрин-полімеру, який стає основою білого тромбу. Фібрин може бути використаний у вигляді фібрин-полімерного згустку для покриття на уражених ділянках шкірного покриву як тканинний адгезив в офтальмології, судинній та лицьовій хірургії, у вигляді порошку як гемостатичний агент для оброблення ран, у складі пломбувальних композицій для заповнення дефектів кісток, у вигляді фібринової піни або плівки як покриття для шкірних уражень.

На основі фібрину розроблений спеціалізований матеріал «Biorplast», що містить від 20 % до 50 % гліцерину та має підвищену механічну міцність (міцність у разі стиснення – до 76 МПа, міцність за розриву – до 83 МПа, міцність під час згинання – до 35 МПа). Тому цей матеріал використовують як пластифікатор, вихідний матеріал під час операцій на суглобах, в офтальмології – в разі відшарування сітківки, а також для закриття перфорацій.

Желатин – денатурована форма колагену, на цей час його застосовують як матрикси для вирощування клітин *in vitro* щодо завдань клітинної та тканинної інженерії. Показано, що матрикс із желатину придатний для успішного вирощування клітин різного походження.

Полігідроксіалканоати (ПГА) (Polyhydroxyalkanoates, PHA) мають багато властивостей, які є привабливими для біомедичних сфер застосування. На відміну від полілактидів ПГА мають низку досить істотних



переваг:

- високу біосумісність ПГА, зокрема полігидроксibuтирату, пов'язану з тим, що мономери, які утворюють цей полімер, – гідроксималяна кислота – природний метаболіт клітин і тканин організму;

- ПГА не гідролізуються в рідких середовищах, оскільки деградація ПГА є біологічною і відбувається клітинним та гуморальним шляхами; утворені водночас мономери гідроксималяної кислоти не спричинюють різкого окиснення тканин і, отже, вираженої запальної реакції;

- швидкості біорезорбції ПГА значно нижчі, ніж полілактидів і полігліколідів, вироби з ПГА залежно від форми і місця імплантації *in vivo* можуть функціонувати до 2–3 років, крім того, швидкістю деградації ПГА можна керувати;

- ПГА отримують методом прямої ферментації, їх виробництво не потребує серії технологічних етапів (синтез мономерів, полімеризація, додавання пластифікаторів і модифікувальних компонентів);

- сировиною для синтезу ПГА можуть бути цукри, органічні кислоти, спирти, суміші CO₂ і H₂, продукти гідролізу рослинної сировини, промислові відходи виробництва цукру, пальмової олії, водневовмісні продукти перероблення бурого вугілля і гідролізного лігніну;

- ПГА – це низка полімерів різної хімічної структури, утворених мономерами з довжиною C-ланцюга від C₄ до C₁₂ і вище, від висококристалічних термопластів до гумоподібних еластомерів;

- властивостями ПГА (кристалічність, механічна міцність, температурні характеристики, швидкості біорозпаду) можна керувати, варіюючи у процесі ферментації склад середовища і задаючи ту чи іншу



хімічну структуру;

- ПГА підлягають переробленню з різних фазових станів (порошки, розчини, гелі, розплави) загальноприйнятими методами.

З цими полімерами пов'язані великі надії, оскільки, крім термопластичності (аналогічно поліпропілену й поліетилену), ПГА мають антиоксидантні та оптичні властивості, п'єзоелектричний ефект і характеризуються високою біосумісністю.

Крім полігідроксibuтирату, перспективні сополімерні ПГА залежно від набору і співвідношення мономерів мають різні базові властивості (ступінь кристалічності, температуру плавлення, пластичність, механічну міцність тощо). Інтерес до ПГА зростає з кінця 80-х років ХХ ст. Це новий клас біоруйнівних і біосумісних поліефірів, фізико-хімічними властивостями яких залежно від складу можна істотно варіювати. Сфери застосування ПГА в медицині потенційно широкі й можуть передбачати виготовлення медичного інструментарію і допоміжних засобів (неткані й одноразові вироби, шовні та перев'язувальні матеріали), фармакологію (контрольовані системи доставлення лікарських засобів), відновну хірургію і трансплантологію. Таким чином, коло матеріалів, які створюють для застосування в медицині, постійно розширюється [25].

3.4.2 Кераміка

Основними характеристиками кераміки є біосумісність, висока твердість, ізолювальні властивості теплоти та електрики, термо- і корозійна стійкість. Загальною властивістю керамічних матеріалів є стійкість до впливу високих (вище ніж 500 °C) температур. Серед



недоліків, що обмежують застосування кераміки в медицині, є її крихкість і ламкість.

Кераміки складаються з неорганічних і органічних сполук. Традиційні кераміки – фарфор, глини і цементи; сучасні керамічні матеріали – фероелектрики, неметалеві магнітні матеріали, конструкційні окисні та неокисні матеріали.

Керамічні матеріали, використовувані в медицині, називають **біокерамікою**. Серед біокерамік, які клінічно застосовують (переважно для реконструкції дефектів кісткової тканини), виділяють оксид алюмінію, двоокис цирконію, оксид титану, трикальційфосфат, гідроксіапатит, алюмінати кальцію, біоактивні скло і склокераміку. Залежно від поведінки в організмі біокераміку поділяють на біоінертну, біоактивну і розчинну в природних умовах.

Керамічні матеріали зазвичай становлять полікристалічні (зернисті) структури або суміші двох і більше кристалічних фаз. У різних типах керамік розмір зерен може варіюватися в широкому діапазоні (1–1 000 мкм). Пористість керамік може бути грубою, відкритою і закритою. Пружні властивості кераміки визначають її механічну поведінку і тісно пов'язані з кристалічною структурою. Склокераміка – особливий клас кераміки і напівкристалічних матеріалів із дрібними (менше ніж 1 мкм) керамічними кристалітами.

Константи пружності кераміки також залежать від мікроструктури. Наприклад, пористість впливає на константи пружності, які зменшуються зі збільшенням пор. Крім відсоткового вмісту пор у кераміці, форма пор і їх орієнтація також впливають на пружність. Крім структури, на фізико-механічні властивості керамік істотно впливає спосіб оброблення.

Найбільш поширеними кристалічними структурами



кераміки є:

- прості кубічні (CsCl, CsBr, CsI);
- щільно упаковані кубічні, тобто гранецентрована кубічна структура (CaO, MgO, FeO, BaJ);
- щільно упаковані гексагональні (Al_2O_3 , Fe_2O_3 , Cr_2O_3).

Для клінічного застосування кераміка повинна мати відповідні біологічні, фізичні і механічні властивості. Властивість кераміки, що важко стабілізується, це необхідність щільного і постійного контакту з тканинами в місці їх дефекту. Якщо в разі контакту тканин і керамічного імплантату виникають переміщення, то можливий розлом як власне імплантату, так і кісткових структур. Більш міцне кріплення імплантату та забезпечення його зв'язку з кісткою можливе за допомогою спеціально сконструйованих покриттів із пористих структур, виготовлених із гідроксіапатиту, біоактивного скла, апатито-воластонітової кераміки, які є біоактивними.

Біокераміка, яка є біоактивною і резорбувальною, – це приклад біоматеріалів третього покоління, придатних для використання в новітніх біомедичних технологіях (клітинної та тканинної інженерії). З цією метою біокераміку виробляють із необхідною кількістю та розміром пор. Розроблення біорезорбувальних керамічних матеріалів – це дуже складна проблема, оскільки потребує реалізації такого підходу до конструкції матеріалу, за якого швидкості його резорбції в організмі повинні відповідати швидкості утворення нових тканин. Як відомо, швидкості росту тканин у різних пацієнтів із різними видами травм надзвичайно різні. Ця обставина, а також низькі міцнісні характеристики кераміки дуже обмежують галузі застосування в медицині. Зазвичай кераміки застосовують для виготовлення імплантатів у поєднанні з



більш механічно міцними металевими матеріалами, в результаті отримують міцніші конструкції з посиленими механічними властивостями та пружними константами, що відповідають характеристикам кісткової тканини.

3.4.2.1 Характеристика, структура та властивості гідроксіапатиту

Вчені давно шукали медичні матеріали, придатні для відновлення чи навіть заміни пошкоджених кісток, суглобів і зубів. Намагалися застосовувати різні метали та сплави, полімери й кераміку. Але організм активно бореться з будь-яким чужорідним тілом, що потрапило до нього: метали зазнають корозії, а пластмаси руйнуються. Зі свого боку продукти розпаду отруюють організм, а самі імпланти спричинюють запалення оточуючих тканин і відбувається їх відторгнення. Навіть хімічно інертні золото, корунд і тефлон не вирішують проблеми біосумісності, тому що ці матеріали відрізняються від кісткової тканини своїми механічними властивостями (міцністю, пружністю) і рано чи пізно спричинюють реакцію відторгнення. Приблизно чверть століття тому виявили, що кераміка на основі гідроксіапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) та його аналогів основного будівельного матеріалу кісток і зубів не лише не спричинює реакції відторгнення, а й має здатність активно зв'язуватися зі здоровою кістковою тканиною, без будь-яких небажаних наслідків. Однак синтез подібних матеріалів і особливо створення технології виготовлення на їх основі біосумісних імплантів являли собою складні науково-технічні проблеми, вирішити які вдалося зовсім недавно і лише в небагатьох країнах, зокрема в Україні [26].

У галузі біомедичного матеріалознавства та

інженерії кісткової тканини формування наноструктурованих біокompatитних покриттів на основі гідроксіапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) відіграє особливу роль у створенні нових імплантаційних матеріалів із біоактивними властивостями.

Відомий факт, що 50 % від загальної маси кістки і близько 96 % зубної емалі складається з гідроксіапатиту. Наприклад, біогенний гідроксіапатит не має мутагенних дій, затримує розвиток запальної реакції в кістковій рані, після заповнення кісткових порожнин не твердне, а заміщується повноцінною кістковою тканиною, регулює обмін кальцію і фосфору в організмі, містить хімічні елементи в таких самих іонних формах (рис. 3.19), в яких вони перебувають в організмі людини [27].

Синтетичний гідроксіапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (рис. 3.20) – менш розчинний за фізіологічних обставин фосфат кальцію. Серед інших фосфатів кальцію, які мають відносно високі остеокондуктивні потенції, контрольовану кінетику, біодеградацію – розчинність, максимальний інтерес становлять трикальцієвий фосфат, матеріали на основі октакальцієвого фосфату та інші, що характеризуються порівняно значною інтеграцією з кістковою тканиною та швидкістю розчинення, необхідною для створення тканини.

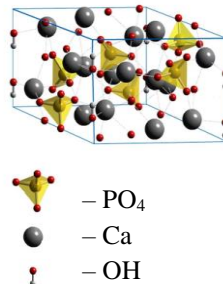


Рисунок 3.19 – Об’ємне уявлення молекули синтетичного гідроксіапатиту [27]



Таким чином, розчинення трикальцієвого фосфату в рідинному середовищі організму сприяє процесу мінералізації. Підбір октакальцієвого фосфату пов'язаний із тим, що формування стійкої в організмі фази – біологічного апатиту – відбувається за допомогою стадії утворення проміжної метастабільної фази – октакальцієвого фосфату [27].

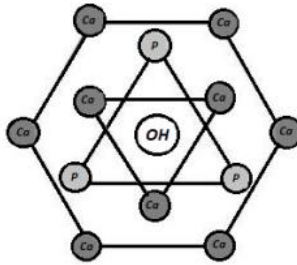


Рисунок 3.20 – Гексагональна форма синтетичної молекули гідроксіапатиту [27]

Використання кальційфосфатної кераміки як матеріалу для імплантатів, що несуть механічні навантаження, часто нереальне через брак міцнісних даних. Механічні характеристики можна вдосконалити введенням відповідних добавок у кераміку, проте водночас повинні зберігатися її біологічні особливості та насамперед біосумісність із матерією активного організму [27].

Основні показники фізичних властивостей гідроксіапатиту наведені в таблиці 3.17 [28].



Таблиця 3.17 – Фізичні властивості синтетичного
ГА [27]

Фізична властивість	Значення
Густина	3,00–3,219 г/см ³
Пористість	0,1–3 %
Параметри кристалічної гратки	(±0,003 нм)
Стала гратки <i>a</i>	9,432–0,9418 нм
Стала гратки <i>b</i>	6,881–0,6884 нм
Індекс кристалічності	33–37

Гідроксіапатит є синтетичним кристалохімічним аналогом біоапатиту, неорганічного компонента твердих тканин савців, тому матеріали на основі ГА активно застосовують у відновлювальній хірургії [29; 30]. Хімічний склад ГА записують формулою $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, стехіометричне співвідношення Ca/P якого дорівнює 1,67. Кристалічна структура ГА належить до просторової групи $R\bar{6}3/m$ у гексагональній сингонії. Ця група структур містить три види вертикальних осей симетрії, шостого, третього та другого порядків, що проходять через різні точки базової площини гексагональної комірки; площини дзеркального відображення, перпендикулярні до вертикальної осі (осей симетрії) і перетинають її в точках $z = 1/4$ та $z = 3/4$; кілька центрів симетрії [29; 31].

Можливе зниження симетрії ГА до моноклінної сингонії ($P21/b$) внаслідок упорядкування розміщення ОН-групи в кальцієвих каналах та збільшення параметра *b* елементарного осередку [32].

На думку авторів [33], переорієнтація дипольних О-Н-груп визначає структурні зміни ГА. За наявності вакансій іонів ОН – статистичні відмінності між



моноклінною та псевдогексагональною структурами стають незначними. Тому більш детальний розгляд структури апатитів може ґрунтуватися на аналізі структурних особливостей ідеалізованої гексагональної модифікації $R\bar{6}3/m$. Втрата гідроксильних груп призводить до декомпозиції ГА з утворенням тетракальційфосфату (ТєКФ, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ або трикальційфосфату (ТКФ, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Фосфатні тетраедри PO_4 є основними структурними елементами ГА, що формують жорсткий тривимірний каркас з осьовими каналами вздовж кристалографічного напрямлення (001) (рис. 3.21). Катіони Ca^{2+} займають у структурі апатиту дві кристалографічно різні позиції (рис. 3.21 *а, в*).

Тетраедри PO_4 пов'язані разом колонками іонів Ca_1 (рис. 3.21 *а*), які оточені дев'ятьма іонами кисню, що належать PO_4 -групам. Осьовий канал, що містить аніонні позиції OH , утворюють іони Ca_2 (рис. 3.21 *б*), пов'язані з іонами кисню PO_4 -тетраєдрів і з аніоном осьового каналу. Трикутники з катіонів Ca_2 лежать у дзеркальних площинах при $z = 1/4$ і $z = 3/4$ з гвинтовими осями 6_3 у тому центрі [33]. Таким чином, уточнена формула структури апатитів кальцію може бути подана у вигляді $\text{Ca}(1)_4\text{Ca}(2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

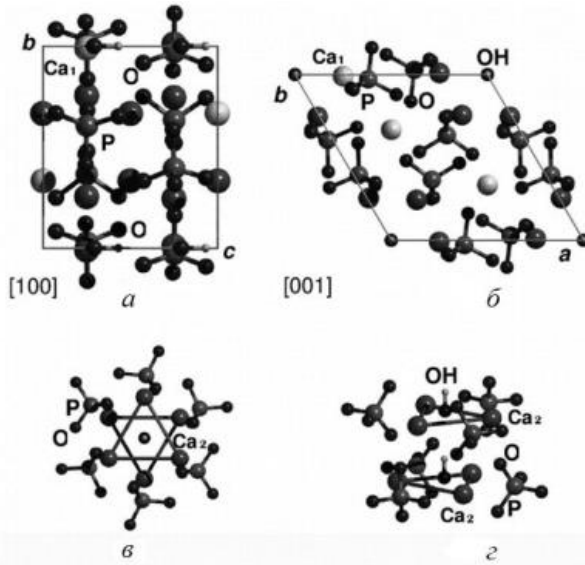


Рисунок 3.21 – Кристалографічна структура ГА:
a – координаційне оточення іонів Ca_1 з урахуванням кристалографічного спрямування $[100]$;
б – кристалографічна структура ГА, спроектована на базову площину елементарної комірки $[001]$;
в – трикутники іонів Ca_2 навколо OH -каналу з оточенням із семи іонів кисню;
г – проєкція $[33]$

3.4.2.2 Кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту

Одним із найбільш перспективних підходів у сучасному матеріалознавстві є модифікування поверхні функціональних матеріалів із метою надання їм нового комплексу фізико-хімічних та експлуатаційних властивостей.

Функціональні властивості біоактивних покриттів істотно визначаються їх структурно-фазовим складом,



ступенем кристалічності та кристалографічною орієнтацією (текстурою), які варіюються залежно від умов напilenня, матеріалу підкладки та стану її поверхні [34].

Для надання поверхні металічного імплантату хороших остеointegraційних властивостей використовують кальційфосфатні (КФ) покриття на основі гідроксіапатиту (ГА), одержані різними методами: мікродугового оксидування, лазерної абляції, високочастотного магнетронного розпилення та ін. [35].

Комбінація «імплантат + біосумісне покриття» дозволяє поєднати високі механічні властивості матеріалу основи та біологічні якості покриття, які надають поверхні імплантату властивості, максимально наближені до властивостей кісткової тканини, що покращує здатність імплантату інтегруватися з організмом.

Основними методами, що використовуються для формування біосумісних покриттів, є плазмове напilenня, лазерна абляція, мікродугове оксидування, електрофорез, золь-гель-метод тощо. [34]. Ці методи мають певні обмеження: незбалансованість за елементним складом, складність контролю фазового складу, низьку величину адгезійної міцності покриття, обмеженість у виборі матеріалу основи тощо.

У разі якщо металічні імплантати виготовлені з нержавіючої сталі, титанових сплавів або нікеліду титану (NiTi), з'являється необхідність у покриттях, здатних блокувати дифузію атомів матеріалу підкладки в оточуючі тканини. Тому покриття повинні бути щільними, безпористими та біостійкими в сполученні з високою адгезійною міцністю з металічною матрицею [36].



3.4.2.3 Біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію

Ортофосфати кальцію або фосфати кальцію (ФК) є біосумісними й біоактивними матеріалами, їх хімічний склад подібний до складу мінеральних компонентів кісткової та зубної тканин людини, забезпечують високу адгезію і проліферацію остеобластів (клітин кісткової тканини). Незважаючи на це, вони мають незадовільні механічні властивості, наприклад крихкість. Це є основним фактором, що лімітує використання ортофосфатів кальцію як основу для медичних виробів.

Залежно від умов термодинамічної стабільності всі ФК прийнято поділяти на низькотемпературні та високотемпературні [37]. Синтез низькотемпературних фосфатів кальцію можливий у водних розчинах за температури менше ніж 100 °С. Навпаки, високотемпературні ФК отримують лише внаслідок твердофазового синтезу. Існують комбіновані методи синтезу, що ґрунтуються на перетворенні фосфатів кальцію однієї групи на ФК іншої групи.

3.4.2.4 Методи осадження кальційфосфатних покриттів

Основними методами формування КФ-покриттів є: плазмове напилення, золь-гель-технологія, метод лазерної абляції, метод мікродугового оксидування, біоміметичні методи, електрофорез, метод іонно-асистованого нанесення та ВЧ-магнетронне розпилення.

Плазмове напилення

Метод плазмового напилення є одним із тих, який широко використовують для формування біопокриттів, зокрема гідроксіапатиту. Це метод, у якому між двома



електродами запалюється електрична дуга постійного струму, коли через цю дугу проходить потік газу. Під дією електричної дуги газ перетворюється на високотемпературну іонізовану плазму із досить високою швидкістю руху (до 400 м/с). Температура плазми швидко знижується як функція відстані. Температура всередині дуги досягає близько 20 000 К, тоді як на відстані 6 см від електродів температура коливається в межах 2 000–3 000 К.

У процесі плазмового осадження подання порошку гідроксіапатиту в струмінь плазми здійснюється за допомогою спеціального пристрою методом іонізації потоку інертного газу електричною дугою, який нагрівається в струмені до плавлення, прискорюється і переноситься до металевій підкладці, що покривається. У плазму можна подавати металеві, керамічні або навіть полімерні порошки, зважені в газі-носії, який направляють на поверхню в частково розплавленому або пластичному стані. Таким чином, сформована плівка на поверхні підкладки має хімічний склад вихідного матеріалу мішені. За контакту з поверхнею підкладки частинки деформуються, розтікаються та кристалізуються, утворюючи найчастіше агломерати.

Під час проведення процесу плазмового осадження потрібно застосовувати відповідні методи охолодження поверхні матеріалів для виключення перегріву, оскільки розплавлені частки керамічного порошку мають зовнішню температуру щонайменше 1 000 °С. Унаслідок дуже високої температури плазми термодинамічна нестабільність кальційфосфатної (КФ) кераміки за таких температур відіграє важливу роль в остаточних властивостях нанесеного покриття [34].

Золь-гель-метод

Золь – це колоїдна система частинок від



нанометрового до субмікронного розміру рідини або газу. Золь поділяють на ліозоль та аерозоль. У першому випадку тверді частинки дифундують усередині рідини. У другому – тверді або рідкі субмікронні кластери рухаються разом із газом. Метод золь-гелю більш пов'язаний із застосуванням ліозолу – колоїдного розчину високодисперсних частинок у рідині. Розмір частинок усередині колоїдного розчину (ліозоль) – від 1 нм до 1 000 нм, гравітаційна взаємодія частинок незначна, більше переважають сили Ван-дер-Ваальса та Кулона. Таким чином, частки в колоїдах, зокрема й ліозолях, осаджуються дуже повільно, або не осаджуються зовсім. Методом золь-гелю формують на поверхні різних імплантатів покриття, які збільшують корозійну стійкість, зменшують імовірність зношування імплантату і підвищують його біосумісність. Як такі покриття можуть використовуватися матеріали: SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 і ZrO_2 , а також керамічні покриття з необхідним хімічним складом. Золь-гельний процес належить до «мокрих» хімічних методів, який поділяють на кілька послідовних етапів:

- 1) гідроліз та поліконденсацію;
- 2) гелеутворення;
- 3) витримання;
- 4) висушування;
- 5) ущільнення та кристалізацію [38].

Електрохімічне осадження

Метод електрохімічного осадження плівок відомий давно. Обладнання для проведення цього процесу досить просте. Це – два електроди – анод і катод, занурені у відповідний електроліт. Вага осаджуваного матеріалу на катоді та параметри процесу співвідносять у вигляді першого та другого законів електролізу, які мають такий вигляд: вага осадженого матеріалу пропорційна кількості електрики, що пройшла через розчин; вага матеріалу,



осадженого під час проходження через розчин однакової кількості електрики, пропорційна електрохімічному еквіваленту E .

Процеси, що відбуваються в результаті електрохімічного оброблення, подібні до іонно-плазмового напилення, оскільки як плазма, так і електроліт є квазінейтральною сумішшю іонів, електронів і нейтральних атомів. І що найважливіше, осадження відбувається також поступово (пошарово), як і напилення, що забезпечує можливість отримання тонких, рівномірних покриттів. Основа методу електрохімічного формування покриттів полягає в електролізі розчину, що містить іони необхідних домішок. Наприклад, якщо потрібно осадити мідь, використовують розчин мідного купоросу, а якщо золото чи кальційфосфатне покриття – розчини відповідних солей.

Через наявність позитивних іонів металів у розчині під час осадження покриття як катод використовують підкладку. На поверхні діелектричних і низькопровідних підкладок попередньо формують тонкий металевий шар, що є катодом.

Проведені дослідження показали, що оксидні кальційфосфатні покриття, нанесені анодно-іскровим (електрохімічним) методом, мають здатність до «самолікування» дефектів, що утворюються за згинальних деформацій до 0,8 %, за допомогою процесу самопасивації. Кальційфосфатні матеріали, нанесені електрохімічним методом, доцільно використовувати як підкладку для нанесення чисто кальційфосфатних покриттів із розвиненою структурою поверхні та каліброваним розміром пор для цілеспрямованого впливу на мінеральний склад кістки та її регенерацію. Кальційфосфатні матеріали, нанесені анодно-іскровим методом, проявляють остеопривідні властивості та добре зчеплені з



оточуючою тканиною [39].

Мікродугове оксидування

Метод мікродугового оксидування (ММО) у водних розчинах, відомий також як анодно-іскрове осадження, мікроплазмове оксидування або плазмово-електролітичне оксидування, в останні десятиліття набув значного поширення як метод нанесення біоактивних кальцій-фосфатних покриттів, насамперед на титан. Це електрохімічний процес модифікування поверхні вентильних металів та його сплавів (наприклад, сплави Al, Mg, Ti та інших) в електролітній плазмі. ММО бере свій початок від анодування (проходить у середовищі електроліту та під дією електричного струму), однак є і низка істотних відмінностей цих процесів: під час проведення ММО обидва електроди занурені в електроліт, а розрядні плазмові канали провідності утворюються не між електродами, а в тонкому приелектродному шарі між поверхнею оброблюваного металу і так званім електролітним катодом на локальних мікрочастинах, що хаотично переміщаються; плазма за ММО не пароповітряна, а електролітна; розряд за ММО не нормальний тліючий, високочастотний, іскровий або дуговий, а має складніший характер; ММО частіше проводять за змінного струму та в лужних електролітах за високих напруг – до 1 000 В. Склад електроліту так само, як і матеріал підкладки, час і режим оброблення, є визначальними факторами процесу ММО, що істотно впливає на властивості, склад і структуру одержуваних покриттів. Умовно електроліти для ММО можна розбити на дві групи:

1) електроліти, що не містять елементів, які утворюють нерозчинні оксиди (наприклад, розчини сірчаної кислоти або лугу);



2) електроліти, що містять елементи, які утворюють нерозчинні оксиди (наприклад, алюмінієві та силікатно-лужні розчини, що містять катіони та/або аніони), які входять до складу покриття та дають додатковий приріст розмірів деталі після утворення оксидного шару.

Для кальційфосфатних покриттів, що формуються методом мікродугового оксидування, характерний багатофазовий склад, у якому можуть бути наявними як ГА, так і трикальційфосфат (ТКФ), а також деякі інші сполуки (оксид кальцію, а також CaTiO_3). Їх наявність визначається складом електроліту та режимами формування покриттів.

Керуючи амплітудою, тривалістю, фронтами і зрізами, фазовим співвідношенням, позиційним комбінуванням і частотою імпульсів, можна отримувати різну генерацію плазмових розрядів. Відомо, що технологічні параметри процесу ММО, зокрема напруження, впливають на низку одержуваних покриттів, таких як морфологія (пористість), топографія (шорсткість), хімічний склад, змочуваність (гідрофільність / гідрофобність) та інші [40].

Осадження іонним пучком

Серед відомих способів застосування газорозрядних джерел іонів перспективними є процеси фізичного розпилення у високому вакуумі твердих мішеней прискореними пучками іонів. Такі процеси відіграють значну роль у низці пріоритетних електронних, іонних і плазмових технологій, водночас вони є одним із напрямків використання газорозрядних джерел іонів, що розвиваються.

Осадження іонним пучком – це комплекс способів оброблення матеріалів енергетичними потоками іонів, у результаті яких змінюється форма, фізико-хімічні, механічні, електричні та магнітні властивості



оброблюваних виробів. Цю технологію досить широко використовують для отримання кальційфосфатних покриттів. Суть методу полягає в бомбардуванні мішені, в цьому випадку – кальційфосфатної, іонами аргону, прискореними іонною гарматою у вакуумній камері. Водочас із мішені вибиваються частинки, які осідають на підкладках.

Автори праці [41] отримали біопокриття розпорошенням мішені з гідроксіапатиту на підкладках із Ті та сталі. Проведені методи дослідження покриттів, а саме оже- та ІЧ-спектроскопії, добре узгоджуються між собою і свідчать про те, що отримані покриття є саме кальційфосфатними. Проведені медикобіологічні дослідження показують, що покриття не токсичні. Профіль поверхні покриття багато в чому визначається класом шорсткості підкладки і може бути достатнім для розвитку клітинного середовища. Метод потужного іонного пучка дозволяє легко контролювати товщину покриттів кількістю імпульсів гідроксіапатитових покриттів [41].

Імпульсне лазерне осадження

Основа методу імпульсного лазерного осадження полягає у формуванні покриття із газової фази, утвореної в процесі лазерної абляції. Процес лазерної абляції поверхні пов'язаний із застосуванням енергії лазерного випромінювання, яка витрачається на нагрівання поверхні мішені та подальшого її випаровування [41].

За взаємодії високоінтенсивного лазерного випромінювання з поверхнею твердого матеріалу утворюється плазмовопаровий потік речовини мішені, названий ерозійним факелом, який за взаємодії з підкладкою осаджує на її поверхні частинки мішені. Процес осадження за допомогою лазерного випромінювання полягає у випаровуванні речовини мішені, з якої залежно від потужності лазерного пучка



емітуються або іони та атоми, або молекулярні кластери. Метод лазерної абляції має широкий спектр сфер застосування. Варіюючи потужність, довжину хвилі та час імпульсу лазерного пучка, змінюючи склад робочого газу, температуру підкладки, відстані до об'єктів, можна змінювати фізичний склад покриттів, її товщину та низку інших параметрів. Тому в разі знаходження оптимальних режимів аблірування можна отримувати покриття, необхідні для певної сфери застосування.

За допомогою цього методу напылення отримують металеві провідники, напівпровідники, діелектрики на основі оксидної або іншої кераміки, високотемпературні надпровідники й алмазні плівки. Метод імпульсного лазерного осадження має високу швидкість осадження (понад 10^{15} атом/см²·с), високу енергію частинок усередині ерозійного факела, який дозволяє отримувати покриття за низьких (аж до кімнатної) температур підкладок. Завдяки швидкому нагріванню та охолодженню мішені (до 10^{10} К/с) можливе формування метастабільних фаз у покритті [41].

Високочастотне магнетронне розпилення

Високочастотне магнетронне розпилення (ВЧМР) широко використовують у технології вакуумного нанесення плівок складних оксидів і кальційфосфатів без зміни їх стехіометричного складу.

Суть цього методу полягає у розпорошенні матеріалу за рахунок іонного бомбардування поверхні мішені. Іони, що беруть участь у розпиленні мішені, утворюються в результаті іонізації атомів робочого газу в плазмі аномально тліючого розряду під час накладення на нього магнітного поля. У магнетронних розпилювальних системах використовується розряд низького тиску в неоднорідних схрещених електричному (Е) та магнітному (В) полях. Цей розряд локалізований біля поверхні мішені,



яка є катодом. Магнітне поле B розміщене паралельно катоду, а електричне E – перпендикулярно. Під впливом іонного бомбардування електрони вириваються з поверхні катода і під впливом магнітного поля починають здійснювати циклоїдальні рухи у поверхні, що розпилюється, водночас вони стикаються з атомами робочого газу. Отримані в результаті іонізувальних зіткнень електрони утримуються магнітною пасткою, яка збільшує довжину вільного пробігу електронів, а це приводить до того, що більша частина енергії електрона витрачається на іонізацію та збудження [41].

У результаті цього відбувається збільшення концентрації іонів у поверхні мішені, що розпилюється. Таким чином, поруч із поверхнею катода виникає область з високою концентрацією частково намагніченої плазми. Отримані в результаті іонізації робочого газу іони прискорюються прикладеною розрядною напругою в напрямку катода-мішені та розпилюють її. Необхідно зазначити, що на процес високочастотного магнетронного розпилення та на властивості покриттів впливають такі фактори:

- 1) під час процесу перезаряджання відбувається утворення інтенсивного потоку нейтральних частинок у темному катодному просторі, який також бере участь у розпиленні мішені;

- 2) внаслідок порівняно великого тиску робочого газу та малої довжини вільного пробігу частинок відбувається розмиття енергетичних спектрів як іонів, так і атомів, що беруть участь у процесі розпилення;

- 3) розпилені частинки мають порівняно малу довжину вільного пробігу за тисків робочого газу, необхідних для підтримання стабільного газового розряду, тому в напрямку мішені відбувається утворення зворотного потоку розпилених частинок;



4) у темному катодному просторі відбувається утворення негативних іонів, які розпоршують покриття на підкладці.

Усі перелічені чинники значно ускладнюють процес високочастотного магнетронного розпилення. Також необхідно зазначити, що будь-яка зміна параметрів тліючого розряду (таких як напруга і струм розряду, тиск і склад робочого газу) призводить до зміни інших технологічних параметрів. Ця взаємна залежність параметрів створює додаткову складність процесу керування, у результаті якої підвищуються вимоги до точності вимірювання та підтримання технологічних параметрів.

Під час осадження КФ-покриттів методом ВЧМР як матеріал мішені використовують переважно спечений кальційфосфатний порошок, плазмонапилені КФ-покриття використовують рідше [41]. Процес розпилення мішені з гідроксіапатиту здійснюється за тиску робочого газу в діапазоні 0,1–5 Па та питомої потужності високочастотного розряду від 1 Вт/см² до 100 Вт/см². Швидкість осадження покриттів за даних технологічних режимів досягає 1–200 нм/хв. Переважно плівки на підкладках, які попередньо не нагрівалися, мають аморфну структуру. Однак у деяких працях [41] було зазначено, що в покриттях на підкладках, що не підігріваються, наявні й кристалічні фази. Причиною формування кристалічних фаз у плівках, можливо, є висока потужність ВЧ-розряду, внаслідок якого відбувається нагрівання підкладок. Крім того, було помічено, що в процесі осадження відбувається розкладання ГАП, інші фази фосфатів кальцію, такі як β-ТКФ, тетракальційфосфат.



3.4.3 Графен

Біомедичне застосування наноматеріалів на основі графену викликало великий інтерес впродовж останнього десятиліття, і кілька груп почали працювати в цій галузі в усьому світі. Завдяки чудовій біосумісності, розчинності та селективності графен та його похідні показали великий потенціал як біосенсорні матеріали та матеріали для біовізуалізації. Крім того, завдяки деяким унікальним фізико-хімічним властивостям графену та його похідних, таким як велика площа поверхні, висока чистота, хороша біофункціоналізація, легка розчинність, висока здатність завантажувати ліки, здатність легкого проникнення через клітинну мембрану тощо, наноматеріали на основі графену стали перспективними кандидатами на роль носіїв біодоставлення. Крім того, графен та його похідні також показали цікаві застосування в галузі клітинної культури, клітинного росту та тканинної інженерії.

3.4.3.1 Структура і властивості графену

«Чудовий матеріал», який називають графеном, є двовимірним (2D) листом із sp^2 -гібридизованих атомів вуглецю, упакованих у сітчасту решітку (рис. 3.22 а). Він демонструє величезний потенціал у галузі матеріалознавства, фізики, хімії, біології та ін. відтоді, як багат шаровий графен був відлущений від графіту [42]. Після з'явлення інших форм вуглецевих наноструктур, таких як фулерен (який утворюється обгортанням 2D-графенового шару в 0D-молекулу, рис. 3.22 б), вуглецева нанотрубка (утворена циліндричним згортанням 2D-графенового шару в 1D-нанотрубки, рис. 3.22 в), графіт (2D-шари графену вкладаються в 3D-структуру,

рис. 3.22 *г*), поява графену відкрила кілька захоплюючих нових галузей у науці та техніці завдяки його унікальним властивостям.

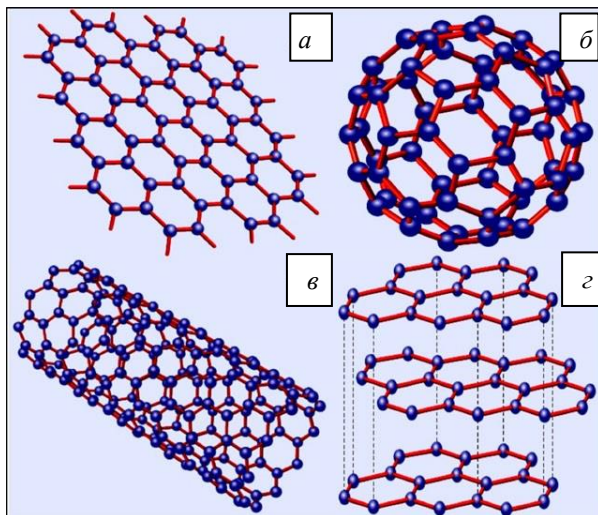


Рисунок 3.22 – Схематичні структури графенового шару (2D) (а), молекули фулерену (0D) (б), вуглецевих нанотрубок (1D) (в) і графіту (3D) (г) [43]

Графенові нанострічки, вужчі за 10 нм, виявляють напівпровідникові властивості через ефект квантового обмеження, тоді як для більшої ширини властивості значною мірою залежать від конфігурації краю. Крім того, через делокалізовані з площини р-зв'язки, що виникають у результаті sp^2 -гібридизації атомів вуглецю, спостерігається надзвичайна електропровідність. Графен також має високу механічну міцність (майже в 200 разів міцніший за сталь із модулем Юнга приблизно 1 100 ГПа), надзвичайно тонкою наноструктурою (майже в 1 мільйон разів тонша, ніж людське волосся), дуже високою питомою поверхнею, чудовою теплопровідністю, високою розтяжністю, повною гнучкістю в поєднанні з високою непроникністю, хімічною



інертністю та внутрішньою біосумісністю [42].

Нещодавня поява простих, економічно ефективних і масштабованих методів виготовлення одношарового графену зробила його одним із найбільш привабливих наноматеріалів, який почали застосовувати в широкому діапазоні сфер, ураховуючи наноелектроніку, композиційні матеріали, енергетичні технології, датчики та каталіз. Тому ці унікальні властивості разом із біосумісністю графену та реалізацією його біологічних та хімічних процесів функціоналізації привернули велику увагу для численних потенційних застосувань у біотехнології, враховуючи біосенсоріку, діагностику, антибактеріальну / протівірусну активність, проти-пухлинну активність, фототермічну терапію, цільове доставлення ліків, електростимуляцію клітин і тканинну інженерію.

3.4.3.2 Похідні графену та їх властивості

Нещодавня поява похідних графену привернули багато уваги потенційних застосувань у різних сферах, зокрема [44]: оксид графену (GO), відновлений оксид графену (rGO), графан, графон, флуорографен, графін і графдіїн, легований графен.

Оксид графену (GO) виявив деякі унікальні фізико-хімічні властивості, такі як малий розмір, велика площа поверхні, виняткова міцність у 2D-структурі, цікаві оптичні та електронні властивості. Оскільки відшарований графен (з графіту) є гідрофобним за своєю природою, він не легко диспергується у воді, і, отже, функціоналізація є дещо складною, тоді як GO під час окиснення стає гідрофільним, а отже, стає водорозчинним. Завдяки цьому GO досягає відмінної переробленості у воді,



амфіфільності, здатності до функціоналізації поверхні, здатності гасити флуоресценцію тощо для перспективних біотехнологічних застосувань. Додатково нанокompозити GO з полімерами, золотом і різні магнітні наночастинки привели до численних біотехнологічних застосувань у фототерапії, біозображенні, доставленні ліків і генів, біосенсоричі та антибактеріальній дії тощо.

Щоб досягти задовільного біомедичного застосування, підготовка та функціоналізація GO повинні бути належним чином зроблено. У цей час GO виробляється методами Хаммерса (і його різними варіантами) [45], що переважно є хімічним обробленням графіту за допомогою окиснення з подальшим диспергуванням і відшаруванням у воді або відповідних органічних розчинниках. Схематично утворення GO з графену (або графіту) подано на рисунку 2 [46].

Виготовлення графену з GO на сьогодні стало дуже важливою сферою досліджень, оскільки його можна виробляти з використанням недорогого графіту як сировини економічними хімічними методами з високим виходом. Крім того, він високо гідрофільний і може утворювати стабільні водні колоїди для полегшення складання макроскопічних структур простими і дешевими процесами розчинення. Обидві ці властивості дуже важливі для біомедичних застосувань.

Основним процесом перетворення GO на графен є відновлення GO за допомогою термічного, хімічного та електрохімічного оброблення, внаслідок цього утворюється **відновлений оксид графену (rGO)**, що має набагато меншу кількість кисневих функціональних груп, ніж у GO (рис. 3.23).

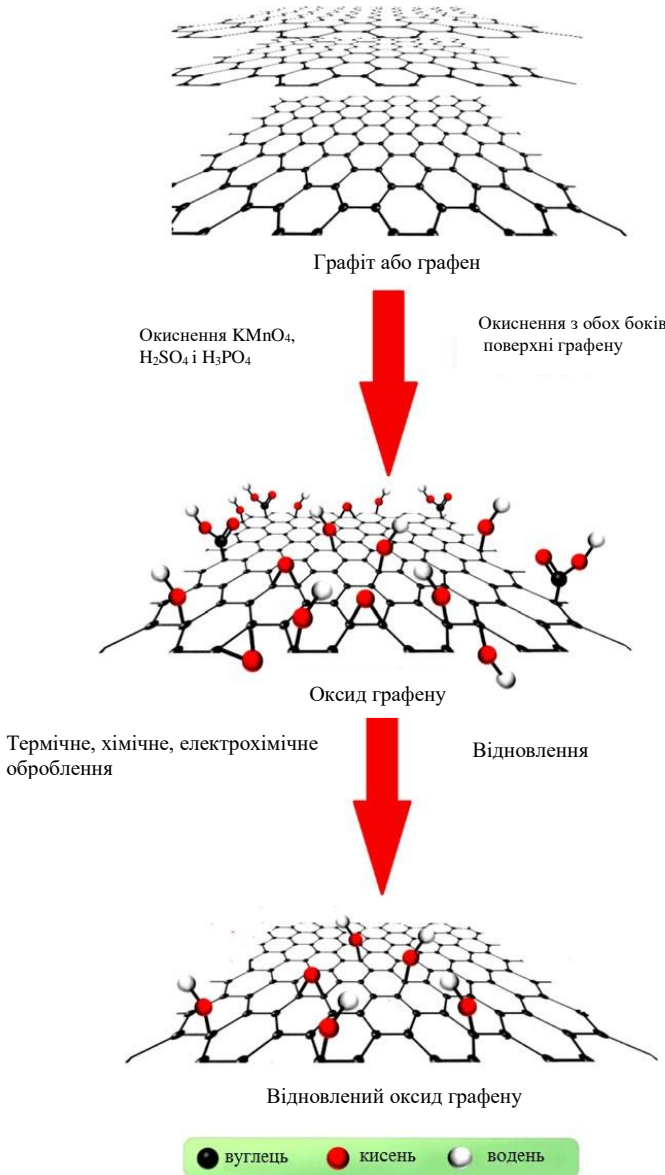


Рисунок 3.23 – Схема утворення оксиду графену (GO)
та відновленого оксиду графену (rGO)
і з графену (або графіту) [46]



Різні відновники призведуть до різного співвідношення вуглецю та кисню й хімічного складу в rGO. Незважаючи на те, що неможливо повністю зменшити структуру GO, щоб отримати чистий графен, економічна ефективність і контрольованість функціональних груп кисню роблять rGO дуже привабливим для біологічних застосувань.

Графен є повністю гідрогенізованим похідним графену, що має склад СН. Додавання водню до графену призводить до перетворення гібридизації атомів вуглецю з плоского sp^2 на тетраедричний sp^3 . Ця модифікація перетворює провідний графен на діелектричний графен, що підвищує перспективи наноелектроніки на основі графану та технологій водневого палива. Розрахунки енергії зв'язку графану показали, що графен є найбільш стабільною розширеною двовимірною формою вуглеводню та призводить до його потенційного застосування в біотехнології. Зворотний синтез графану проводили методом впливу на графен розведеним аргонном холодної водневої плазми за низького тиску та температури [47]. Цей процес зазвичай перетворює графен на повністю гідрогенізований графан через проміжні частково гідрогенізовані структури, що призводить до поступових змін електронних властивостей матеріалу. Тому очікується, що контрольоване неповне гідрування графену може забезпечити матеріали з бажаними властивостями. Аналогічно гідрування попередньо визначених доменів графенового листа для утворення графану може бути способом «вирізати» фрагменти графену бажаної форми, які можуть мати потенційне застосування в носіях біодоставлення. Схема гідрування графену до графану показана на рисунку 3.24.

Напівгідровану похідну графену називають **графеном**. Хоча цей матеріал ще не реалізований за



допомогою експериментів, але теоретичні розрахунки показали, що негідроговані атоми вуглецю в графоні з'єднуються антиферромагнітно, а отже, їх потенційно застосовують у магнетизмі, органічних сегнетоелектриках, молекулярній упаковці тощо, деякі з яких були б корисними для біотехнології. За структурою графон на 50 % складається з гідрогенізованого графенового листа, що має стехіометрію C_2H з атомами водню, зв'язаними лише з одного боку вуглецевого листа, в результаті цього утворюється суміш sp^{2-} і sp^3 -гібридизованих атомів вуглецю зигзагоподібної форми (рис. 3.25).

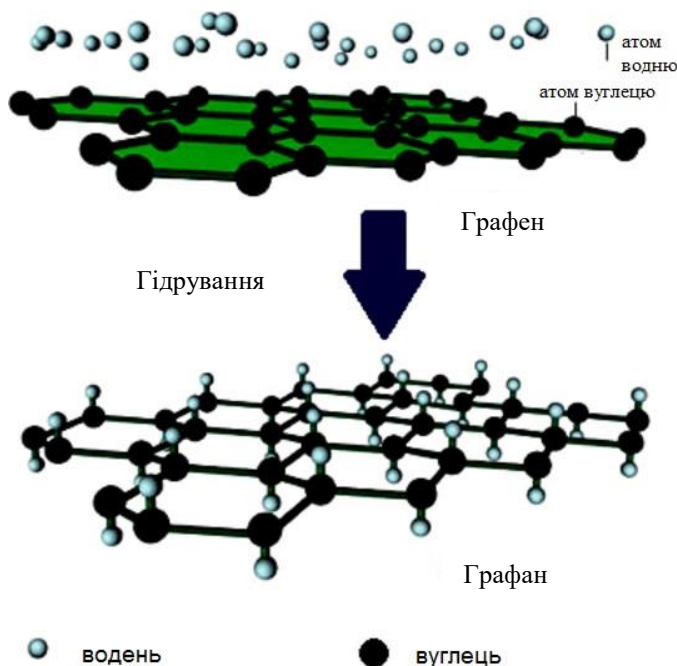


Рисунок 3.24 – Схема утворення графану з графенового листа за допомогою гідрування [46]

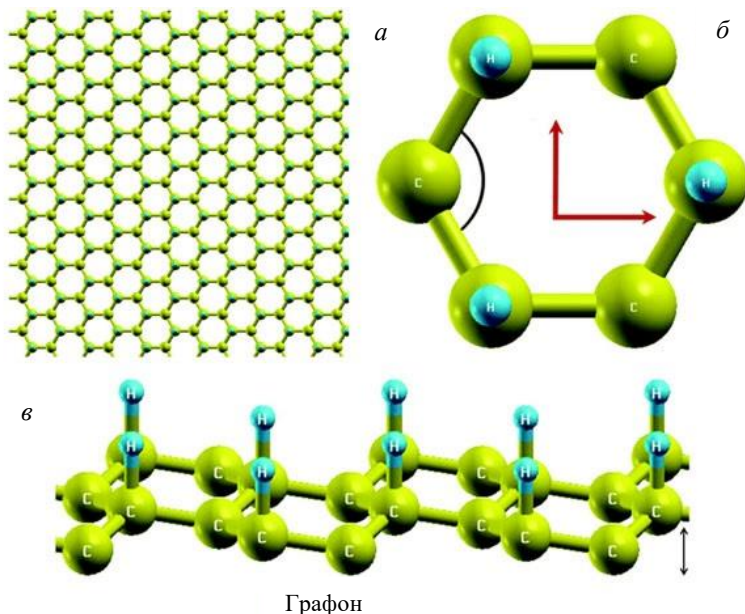


Рисунок 3.25 – Геометрія графенового листа: *а* – вигляд зверху; *б* – конфігурація комірки; *в* – вигляд збоку [46]

Похідну фторованого графену називають **фторографеном**, який є моношаром фториду графіту і вважається найтоншим ізолятором (рис. 3.26). Він також є аналогом політетрафторетилену, оскільки переважно є перфторованим вуглеводнем [48]. З моменту свого відкриття флуорографен привернув неабияку увагу наукового співтовариства завдяки своїм надзвичайним фізичним і хімічним властивостям. Флуорографен не є хімічно інертним і зазнає різних хімічних реакцій в умовах оточуючого середовища. Завдяки цій надзвичайно високій реакційній здатності флуорографен забезпечує ефективну стратегію для синтезу спеціально розроблених похідних графену, таких як графенова кислота, ціанографен та алілграфен із високим ступенем функціоналізації [49].

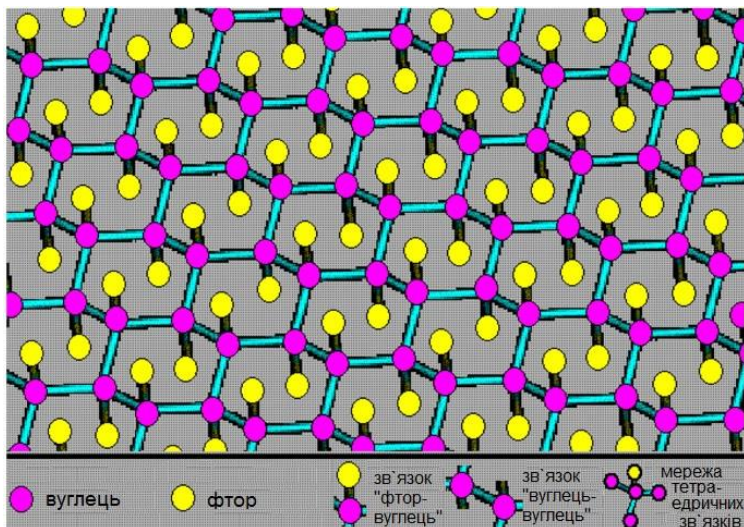


Рисунок 3.26 – Схематична будова флуорографену (зріз одного шару флуорографу) [46]

Флуорографен одержували фторуванням графену та механічним або хімічним відшаруванням фториду графіту [48] (рис. 3.27). Завдяки своїм цікавим властивостям флуорографен застосовують у різних сферах, починаючи від зондування та біовізуалізації до розділення, електроніки й енергетичних технологій.

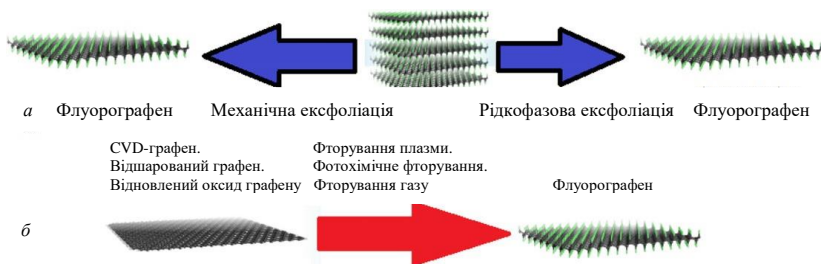


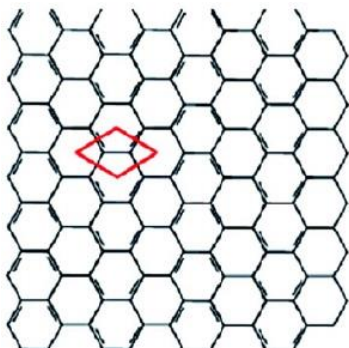
Рисунок 3.27 – Синтез флуорографену за допомогою екзfolіації (а), фторування (б) [46]



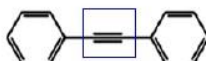
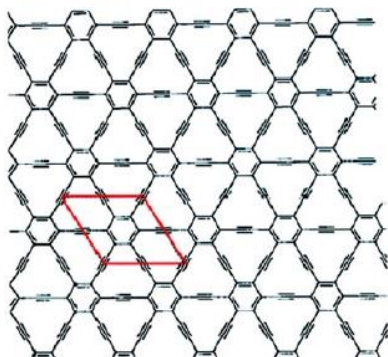
Графін і графдіїн є похідними графену, які являють собою двовимірні листи sp - і sp^2 -зв'язаних атомів вуглецю товщиною один атом, розміщених у кристалічній ґратці і мають ацетиленові зв'язки (sp -гібридизація), що з'єднують шестикутники графену (бензолні кільця з sp^2 -гібридизацією) (рис. 3.28).

Структура графіну має один лінійний ацетиленовий ланцюг, що з'єднує вуглецеві шестикутники, тоді як графдіїн складається з двох ацетиленових (діацетиленових) ланцюгів між шестикутниками вуглецю. Графін викликає великий інтерес у науковому співтоваристві завдяки своїй незвичайній електронній структурі, механічній міцності та оптичним властивостям, де як графдіїн проявляє дуже цікаві електронні властивості. Як графін, так і графдіїн були синтезовані за допомогою органічного синтезу із застосуванням сучасної хімії ацетилену та нових металоорганічних синтетичних методів на основі дегідробензоануленового каркаса. Застосовують графін і графдіїн у наноелектроніці, неорганічних та органічних сенсорах й інших біологічних процесах.

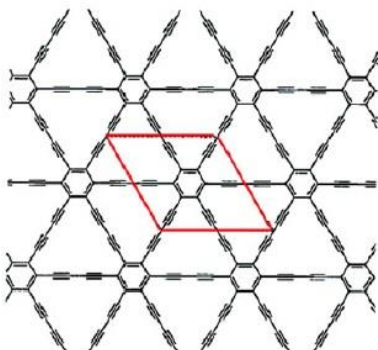
Окрім реалізації різноманітних похідних графену, хімічне легування графену стає цікавою сферою дослідження завдяки легкому маніпулюванню фізико-хімічними властивостями графену, що дозволило розробляти нові матеріали зі спеціальними властивостями для конкретних застосувань у різних сферах, таких як енергетика, датчики, суперконденсатори, надпровідність, наноелектроніка, магнетизм, каталіз та біомедицина. Різні неметали (N, B, S, P, Se, O, Si, I тощо) і метали (Mn, Fe, Co, Ni, Al, Ti, Pd, Ru, Rh, Pt, Au, Ag тощо) були введені в графен як допанти, які показали досить цікаві властивості, враховуючи надпровідність, феромагнетизм та підвищену хімічну / електрохімічну активність.



Графен



Графін



Графдіін

Рисунок 3.28 – Схематичні структури графену, графіну, графдіїну. Відповідні бензольні кільця, пов'язані з ацетиленовими зв'язками, показані праворуч. Червоні паралелограми є елементарними клітинками, а сині квадрати показують ацетиленові зв'язки [46]



N-легований графен демонстрував електрохімічні біочутливі властивості, тоді як В-легований графен використовувався як хімічні сенсори для біомолекул, підтримки клітинної культури та контрольованого вивільнення ліків. Крім того, В-леговані графенові квантові точки показали чітке виявлення ДНК / РНК та інші можливості біозображення. Аналогічно графен, легований В та N, має потенційні можливості як нанозонди для застосування біосенсору та біовізуалізації [50].

3.4.3.3 Застосування графену в медицині

Біосенсорні та біовізуальні матеріали. Завдяки унікальним хімічним, електрохімічним, оптичним, електричним і електронним властивостям графену та його похідних, а також біофункціоналізації наноматеріалів на основі графену з різними біомолекулами та клітинами разом з їх покращеною біосумісністю, розчинністю та селективністю, графен та його похідні виявляють деякі цікаві застосування в оптичних / електрохімічних датчиках, біозображенні, електронних пристроях, мас-спектроскопії тощо.

Наприклад, наноконкомплекс із похідними графену / олігонуклеотиду використовується як платформа для визначення біомолекул *in situ*, виявлення та аналізу ДНК, візуалізації біомолекул у живих клітинах *in vivo*, виявлення білків, виявлення важких металів, патогенів тощо. Що стосується визначення біомолекул *in situ*, біосенсори на основі польових транзисторів на основі графену були широко досліджені для виявлення нуклеїнових кислот, білків тощо, а фактори росту були успішно продемонстровані за допомогою використання належним чином функціоналізованих похідних графену з

нуклеїновими кислотами, для моніторингу специфічних змін електричного сигналу з високим відношенням сигнал / шум [51].

Що стосується програми біозображення, наногібрид похідних графену та флуоресцентних молекул використовується як флуоресцентний зонд для візуалізації *in vitro* та *in vivo* [52]. Наприклад, на рисунку 3.29 дослідження цитотоксичності клітин HeLa *in vitro* показує, що багатофункціональний графен (multi-functional graphene, MFG) можна використовувати як біосумісний зонд для візуалізації.

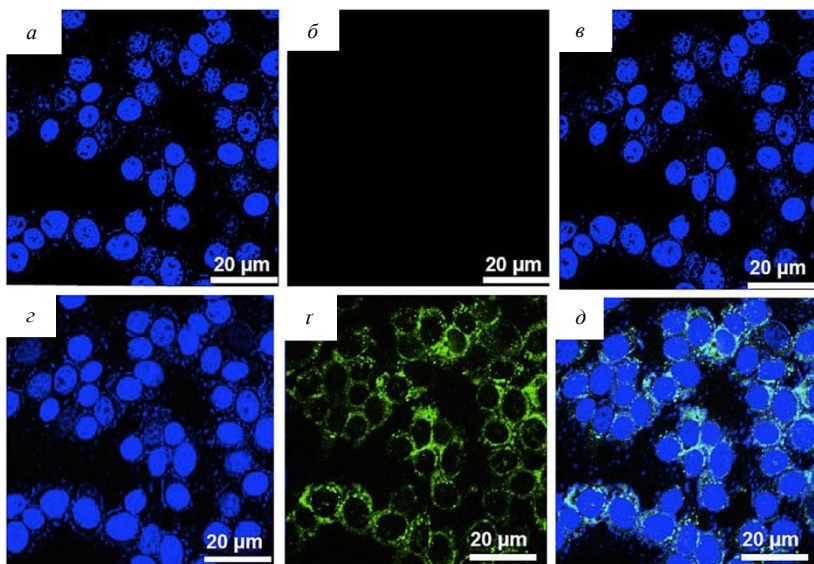


Рисунок 3.29 – Мікроскопічні зображення конфокального лазерного сканування *in vitro* контрольних (верхній ряд) та оброблених (нижній ряд, інкубованих із 20 мг MFG упродовж 24 год) клітин HeLa [46]

На всіх зображеннях ядра клітин HeLa фарбували синім барвником: *a* і *z* – зображення ядра були записані за

допомогою фільтра DAPI; δ і r – зелена флуоресценція від MFG була записана за допомогою фільтра FITC; ϵ і δ – зображення є накладанням відповідного забарвленого ядра та флуоресценції від MFG [52].

Аналогічно на рисунку 3.30 показано зображення риб даніо *in vivo*, оброблених флуоресцентним міченим MFG, і за допомогою дослідження не виявлено значних відхилень, а також впливу на рівень виживання після мікроін'єкції MFG.

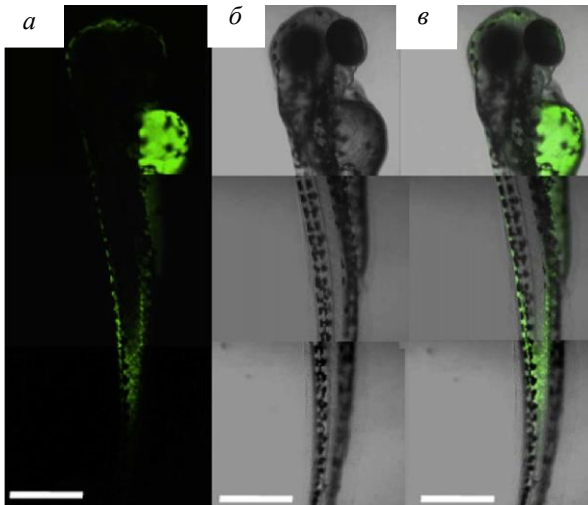


Рисунок 3.30 – Зображення *in vivo* розподілу MFG всередині повністю розвиненої риби даніо:

a – флуоресцентне зображення MFG з фільтром FITC;
 b – зображення DIC; c – накладене зображення [46]

Мікроскопічні зображення конфокального лазерного сканування показали, що MFG розміщується лише в області цитоплазми і демонструє чудову спільну локалізацію та біорозподіл від голови до хвоста в даніо [52].

Графен і наноматеріали на його основі також

застосовують для безпосереднього **детектування ракових клітин**. Одна з методик використовує взаємодію антитіл, іммобілізованих на G або GO, з клітинами-мішенями (антигенами). Наносенсори можна навіть розмістити на живу тканину. Яскравий приклад – робота американських вчених [53]. Спочатку на шовковому фіброїні створюється чутливий елемент на основі графену з бездротовою котушкою зчитування (рис. 3.31 *a*).

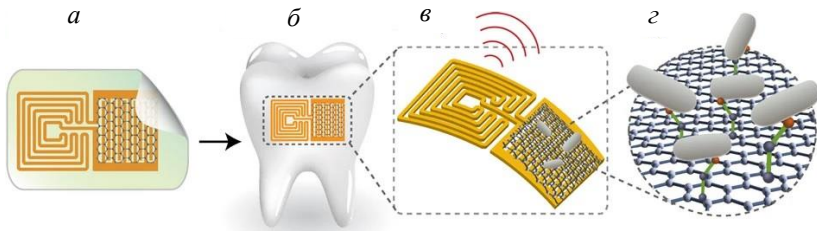


Рисунок 3.31: *a* – графен друкується на біорозсмоктуваному шовку і формуються контакти, що містять бездротову котушку; *б* – біоперенесення наносенсорної архітектури на поверхню зуба; *в* – збільшена схема чутливого елемента, що ілюструє бездротове зчитування; *г* – зв’язування патогенних бактерій пептидами, які самостійно збираються на графеновому наноперетворювачі [53]

Далі ультратонкі наносенсори біотрансферуються з шовкової платформи на біоматеріали, такі як зубна емаль, розчиненням підтримувальної шовкової плівки (рис. 3.31 *б*). Надзвичайно велика площа поверхні графену та електродів забезпечує високу адгезійну стійкість до міцних поверхонь біоматеріалів. Специфіка біологічного розпізнавання досягається самозбиранням спроектованих біфункціональних антимікробних пептидів графену на моношарі графену (рис. 3.31 *в*), тому функціоналізація



графену може бути досягнута без погіршення його властивостей електронного сенсорного розпізнавання. Крім того, рисунок 3.31 *в* ілюструє дві інші основні функції гібридного біосенсорного блока: роботу без батареї та можливість віддаленого бездротового зондування. Після розпізнавання та зв'язування специфічних бактеріальних мішеней іммобілізованими пептидами (рис. 3.31 *г*) електропровідність графенової плівки модулюється та контролюється бездротовим методом за допомогою радіочастотного пристрою з індуктивним зв'язком. Таким чином, ключові функції гібридних сенсорних елементів графен / шовк впливають із синергічної інтеграції властивостей та компонентів окремих матеріалів.

Моношари графену великої площі інтегруються з водорозчинними плівками фіброїну шовку (товщиною близько 50 мкм) за допомогою простого процесу трансферного друку (рис. 3.32 *а*). Потім візерунки електродів вводяться в гібридні плівки шовк-графену за допомогою випаровування золота електронним променем за допомогою тіньової маски для створення біосенсора (рис. 3.32 *б*). Тонкоплівкові сенсорні елементи, виготовлені таким чином на шовку, потім біотрансферуються та тісно інтегруються на різноманітні підкладки. Повне розчинення шаблону шовкової матриці у воді призвело до міцного прикріплення структури графен- Au -електрода впродовж 15–20 хв. Важливо, що на рисунку 3.32 *в* показано фотографію графенового наноматеріалу з візерунчастими золотими електродами, біоінтерфейсом на поверхні зуба людини, а на рисунку 3.32 *г* – фотографію графенового датчика, біоперенесеного безпосередньо на м'язову тканину.

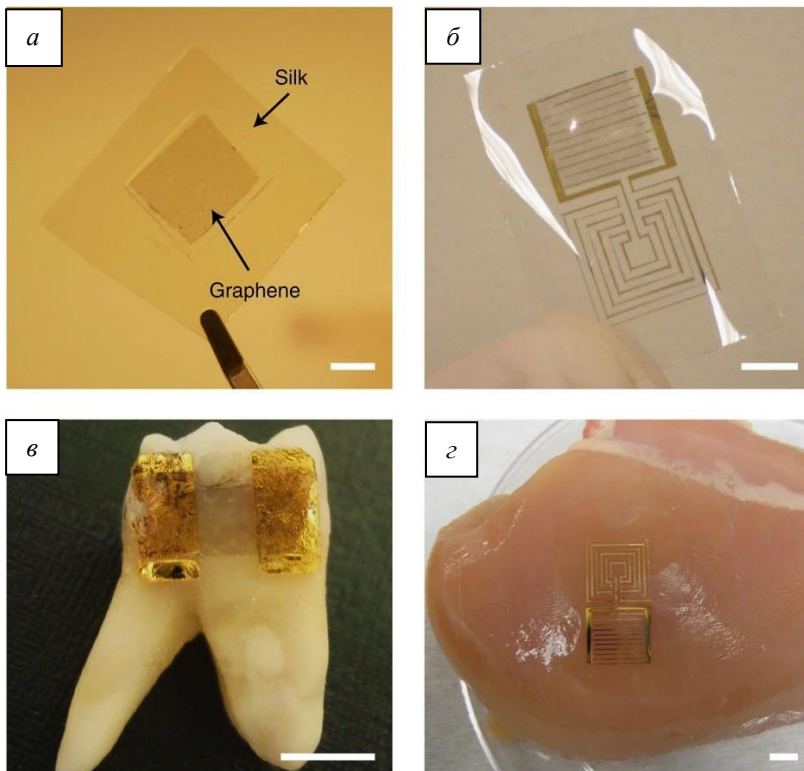


Рисунок 3.32: *a* – графен, нанесений на біорозсмоктувальну шовкову плівку; *б* – пасивна бездротова телеметрична система, що складається з індуктора плоскої меандрової лінії та ємнісних електродів із проміжними пальцями, інтегрованих у графенову / шовкову плівку; *в, г* – графеновий наносенсор, біоперенесений на поверхню зуба людини (*в*) і на м'язову тканину (*г*). Масштабні смуги 5 мм [53]

Деякі з унікальних властивостей графену та його похідних, таких як велика площа поверхні, хімічна чистота, легка біофункціоналізація, наявність делокалізованих p -електронів для легкої розчинності та зв'язування молекул ліків, висока навантажувальна



здатність двобічного графенового листа, його ліпофільна природа, що сприяє проникненню бар'єра клітинної мембрани для доставлення ліків *in vivo* тощо, робить графеновий наноматеріал дуже перспективним для **носіїв біодоставлення для наномедицини застосування**.

Наприклад, на рисунку 3.33 схематично зображено маніпулювання гідрофільно-ліпофільними властивостями графену (блакитні гексагональні площини) за допомогою хімічної модифікації, що дозволить взаємодіяти з біологічними мембранами (фіолетово-білий подвійний шар) для доставлення ліків усередину клітини (блакитна область) [54].

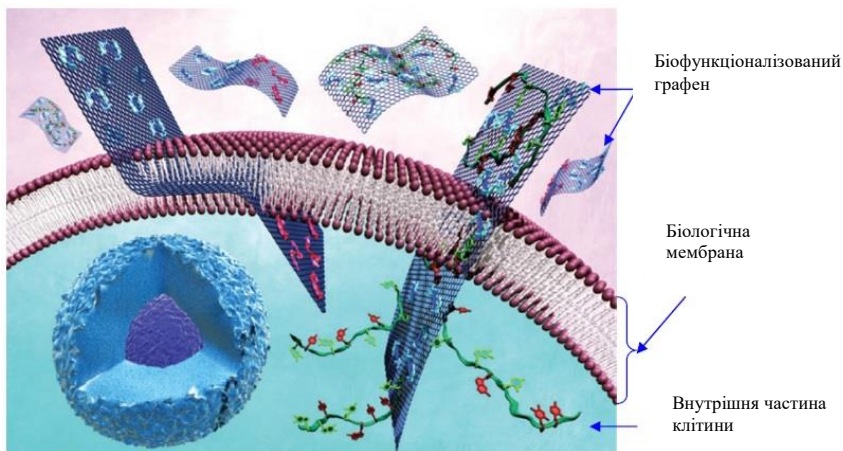


Рисунок 3.33 – Схема проникнення графену всередину клітини для доставлення ліків [46]

Новим перспективним напрямком є застосування графену у **фототермічній терапії**. Цей вид лікування використовує генерацію тепла в результаті поглинання світла фоточутливими агентами у хворих клітинах. Щоб уникнути пошкодження здорових клітин, поглинання повинне бути в найближчому ІЧ-діапазоні (700–1 100 нм).



Графен проявляє помітний фототермічний ефект завдяки сильному оптичному поглинанню в цій області спектра. Експериментально підтверджена протиракова активність нано-G і нано-GO. Уперше графен був успішно використаний для фототермічного знищення пухлини *in vivo* в праці [55]. Дослідники вводили в пухлині мишей внутрішньовенні ін'єкції графену (покритого поліетиленгліколем), а потім опромінювали лазером із довжиною хвилі 808 нм. Температура на поверхні пухлини різко підвищувалася, і пухлина «горіла» (рис. 3.34). У контрольному експерименті без графену підвищення температури на поверхні становило лише 2 °С.



Рисунок 3.34 – Зліва – миша з пухлиною. Праворуч – миша після введення графену та опромінення лазером [55]

Пізніше було показано, що ефективність фототермічного лікування залежить від розмірів частинок G, GO і хімії поверхні [56]. Дослідники вважають перспективними багатофункціональні нанокompозити G (GO, rGO) з парамагнітними частинками і протипухлинними препаратами. Використовуючи такі нанокompозити, можна поєднувати хемо- і фототермічну терапію, забезпечити точне адресне доставлення.

Графен також може бути цінним помічником і в лікуванні хвороби Альцгеймера. За деякими оцінками,

до 2050 року кількість людей, які страждають на це важке нейродегенеративне захворювання, може зрости до 100 млн осіб. Ознака патології – крохмалоподібні (амілоїдні) бляшки (які переважно складаються з пептидів А β) і нейрофібрилярні клубки. Для лікування і запобігання захворюванню необхідно зрозуміти, як утворюються агрегати А β і як можна їх зруйнувати. Ефективність ліків обмежена, оскільки вони погано долають перегородку між кров'ю і мозком, не потрапляють у ціль та іноді ще й токсичні. У кількох лабораторіях вивчали фототермічний вплив із використанням графену і довели перспективність цього підходу для лікування хвороби Альцгеймера. У групі, до якої належать автори огляду, був синтезований функціоналізований оксид графену GO-ThS і введений в спинномозкову рідину миші [57] (ThS використовується в клінічній практиці для фарбування А β). Уперше було продемонстровано ефективне розкладання амілоїдних фібрил після лазерного опромінення (рис. 3.35).

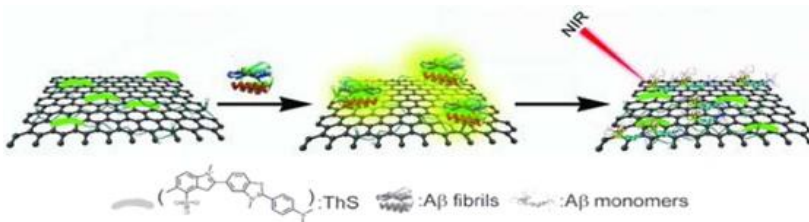


Рисунок 3.35 – Схема використання GO-ThS для лікування хвороби Альцгеймера за [57]

Наноматеріали на основі графену використовувалися як **каркаси для клітинної культури та тканинної інженерії** і виявляли мінімальний шкідливий вплив на клітини савців, дуже хороші адгезійні властивості, чудову ефективність трансфекції генів, високу здатність стимулювати диференціацію стовбурових клітин



у клітини кістки, контрольований спосіб терапії регенерації кісток, чудову здатність стимулювати проростання невритів і відростків для нейронного інтерфейсу. Наприклад, у [58] виявили, що тривимірний графеновий композит для друкування, що складається з графену та біосумісного еластомеру, підтримує адгезію мезенхімальних стовбурових клітин людини, життєздатність, проліферацію та нейрогенну диференціацію зі значним підвищенням регуляції гліальних і нейрональних генів (*in vitro*) та має багатообіцяльну біосумісність упродовж щонайменше 30 днів (*in vivo*). Графен та його похідні, а також нанокompозити на основі графену також виявили ефект пригнічення росту бактерій на їх поверхнях через синергетичний ефект з іншими матеріалами та окиснювальний стрес, спричинений порушення мембрани. Також виявлено, що антибактеріальна активність контролюється розміром похідних графену з мінімальним подразненням шкіри [59]. Наприклад, нанопласти GO та rGO виявили ефективно інгібування росту бактерій *E.coli*, демонструючи мінімальну цитотоксичність [60]. GO-полімерні композити мають вищу бактеріальну токсичність щодо чистих GO-модифікованих поверхонь. Антибактеріальна активність композитів GO-Ag показала помітно підвищену антибактеріальну активність порівняно з чистими наночастинками Ag.

3.4.3.4 Проблеми розвитку графену та його похідних як біомедичних матеріалів

Хоча спостерігається сплеск наукової діяльності наноматеріалів на основі графену для біозастосування, галузь усе ще перебуває на стадії зародження, і кілька



ключових проблем повинні бути вирішені, перш ніж цю сферу можна буде повністю комерціалізувати. По-перше, що стосується основних проблем у сфері графену та його похідних для біосенсорики та біовізуалізації, то найважливішим питанням є відтворюваність і надійність матеріалів та процесів. Якщо економічно ефективні та масштабовані процеси не можуть бути розроблені з високою відтворюваністю, а також надійністю властивостей матеріалів, ця галузь не може бути перенесена на наступний етап для практичного застосування. По-друге, для комерціалізації підприємства повинні бути переконані в практичних перевагах використання графену та його похідних над звичайними інструментами для біоаналізу. Незважаючи на те, що останнім часом у цій галузі було опубліковано велику кількість досліджень, і в багатьох випадках виявлено, що чутливість виявлення є кращою, ніж звичайні методи, все ж варіації нанобіосенсорів на основі графену від партії до партії далекі від задовільних і потребують більшої уваги.

Аналогічно, що стосується застосування графену та його похідних у доставленні та терапії ліків/генів, основними проблемами є реалізація достатньо високої здатності завантажувати ліки для практичного використання, розроблення відповідних профілів розподілу та вивільнення ліків *in vivo*, пошук належних процесів хімічної модифікації графену та його похідних для проникнення через бар'єр клітинної мембрани для доставлення ліків усередину клітини, належне розуміння профілів токсичності *in vitro* та *in vivo*, біорозподіл, біологічна сумісність і біологічна розкладність графену та його похідні. Зокрема, щодо профілю токсичності графену і його похідних, що дуже важливо для терапевтичних застосувань, хоча декілька груп почали досліджувати довгострокові та короткострокові цитотоксичні ефекти



наноматеріалів на основі графену *in vitro* та *in vivo*, ця галузь дуже відкрита, оскільки токсичні ефекти графену сильно залежать від його конкретної форми, наприклад, від розміру, морфології, хімічної структури, чистоти, а також від конкретного застосування, для якого він використовується. Зокрема, досі не досліджено належним чином систематичні дослідження впливу графену та його похідних на імунну, репродуктивну та нервову системи тощо. Крім того, порівняно зі звичайними органічними макромолекулами, що розкладаються, як носії доставлення ліків графен та його похідні, будучи неорганічним наноматеріалом, майже не руйнуються в біологічній системі, і, отже, не можуть бути використані просто як носій доставлення, якщо не використовувати якісь нові засоби, що робить його біологічно розкладним.

Тому, щоб перенести біозастосування графену та його похідних із дослідницької лабораторії до клініки, важливі міждисциплінарні підходи з фізики, хімії, біології, матеріалознавства та інженерії. Це пояснюється тим, що багато унікальних переваг, захоплювальних властивостей і потенційних застосувань графену та його похідних ще не вивчені повністю, і необхідно вирішити декілька проблем, а для цього необхідно застосувати ефективний міждисциплінарний підхід до співпраці, який дозволить прискорити механістичне розуміння наноматеріалів на основі графену для біозастосувань і зробити поточні зусилля більш рутинним для різноманітних застосувань.

Питання для самоконтролю

1 Як класифікують матеріали біомедичного призначення?

2 Наведіть приклади медичних та стоматологічних



матеріали та їх застосування.

3 Що таке «трансплантат»?

4 Що таке «імплантат»?

5 Як поділяють біоматеріали за способом походження?

6 Назвіть основні вимоги, які ставлять до матеріалів біомедичного призначення.

7 Які матеріали називаються біологічно сумісними?

8 Що таке біодеградація?

9 Охарактеризуйте поняття біосумісності металевих матеріалів.

10 Які властивості металів є важливими для біомедичного призначення?

11 Які метали або сплави набули найбільшого поширення для медичного призначення?

12 Перелічіть типи нержавіючих сталей, використовуваних для імплантатів.

13 Яка роль легувальних елементів нержавіючих сталей для виготовлення імплантатів?

14 Охарактеризуйте структуру та властивості сталі 316L для імплантатів.

15 Назвіть та охарактеризуйте марки вітчизняних нержавіючих сталей, застосовуваних для виготовлення зубних протезів.

16 Яка роль легувальних елементів нержавіючих сталей для виготовлення зубних протезів?

17 Назвіть сплави на основі кобальту для медичного призначення.

18 Охарактеризуйте структуру та властивості ASTM F75 CoCr-сплаву.

19 Опишіть технологію електронно-променевого плавлення для отримання ASTM F75 CoCr-сплаву.

20 Охарактеризуйте властивості ASTM F799-сплаву.



- 21 Охарактеризуйте властивості ASTM F90-сплаву.
- 22 Охарактеризуйте ASTM F562-сплав.
- 23 Які титанові сплави використовують для медичного призначення?
- 24 Охарактеризуйте хімічний склад і властивості вітчизняних і зарубіжних титанових сплавів.
- 25 Дайте порівняльну характеристику властивостей титанових сплавів.
- 26 Які неметалеві матеріали найчастіше застосовують для медичного призначення?
- 27 Дайте визначення поняття «полімер».
- 28 Класифікація полімерів за складом.
- 29 Класифікація полімерів за формою макромолекул.
- 30 Класифікація полімерів за походженням.
- 31 Класифікація полімерів за фазовим станом.
- 32 Класифікація полімерів за відношенням до впливу температури.
- 33 Класифікація полімерів за способом отримання.
- 34 Що таке молекулярна маса полімерів?
- 35 Що таке ступінь полімеризації?
- 36 Охарактеризуйте механічні властивості полімерів.
- 37 У чому полягає орієнтаційне зміцнення полімерів?
- 38 Охарактеризуйте релаксаційні властивості полімерів.
- 39 Що таке старіння полімерів?
- 40 Охарактеризуйте радіаційну стійкість полімерів.
- 41 Поясніть явище адгезії полімерів.
- 42 Які полімери відносять до біостабільних синтетичних?
- 43 Властивості та біомедичне застосування поліетилену.



44 Властивості та біомедичне застосування поліамідів.

45 Властивості та біомедичне застосування поліметилметакрилату.

46 Властивості та біомедичне застосування поліпропілену.

47 Властивості та біомедичне застосування полі-п-ксилілену (парілену).

48 Властивості та біомедичне застосування політетрафторетилену.

49 Властивості та біомедичне застосування полісилоксанів (силіконів).

50 Властивості та біомедичне застосування поліуретану.

51 Які полімери відносять до біоруйнувальних синтетичних?

52 Властивості та біомедичне застосування полігліколіду.

53 Властивості та біомедичне застосування полілактидів.

54 Які полімери відносять до біоруйнувальних природних?

55 Властивості та біомедичне застосування глікозаміногліканів.

56 Властивості та біомедичне застосування гіалуронової кислоти.

57 Властивості та біомедичне застосування колагену.

58 Властивості та біомедичне застосування білків групи фібрину.

59 Властивості та біомедичне застосування полігідроксіалканоатів.

60 Види і властивості біокераміки.

61 Охарактеризуйте структуру та властивості



гідроксіапатиту.

62 Охарактеризуйте кальційфосфатні покриття на основі гідроксіапатиту.

63 Які існують біосумісні матеріали на основі фосфатів кальцію?

64 Які є методи осадження кальційфосфатних покриттів?

65 У чому полягає плазмове напилення?

66 Сутність золь-гель-методу.

67 У чому полягає електрохімічне осадження?

68 У чому полягає мікродугове оксидування?

69 Сутність методу осадження іонним пучком.

70 У чому полягає імпульсне лазерне осадження?

71 У чому полягає високочастотне магнетронне розпилення?

72 Опишіть структуру і властивості графену.

73 Властивості та біомедичне застосування оксиду графену.

74 Властивості та біомедичне застосування відновленого оксиду графену.

75 Властивості та біомедичне застосування графану.

76 Властивості та біомедичне застосування графону.

77 Властивості та біомедичне застосування фторографену.

78 Властивості та біомедичне застосування графіну і графдіну.

79 Приклади застосування графену в медицині.



Список літератури

1. Parida P. Classification of Biomaterials used in Medicine / P. Parida, A. Behera, S. C. Mishra // International Journal of Advances in Applied Sciences (IJAAS). – Vol. 1, No. 3. – 2012. – P. 125–129.

2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – Москва : ИЦВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.

3. Kiradzhiyska D. D. Overview of Biocompatible Materials and Their Use in Medicine / D. D. Kiradzhiyska, R. D. Mantcheva // Folia Med (Plovdiv). – 2019. – Vol. 61, No. 1. – P. 34–40.

4. Біоматеріали : конспект лекцій / уклад. І. М. Олійник. – Маріуполь : ДВНЗ «ПДТУ», 2019. – 39 с.

5. Characterization of Polymeric Biomaterials. – Elsevier Science, 2017. – 719 p.

6. Биомедицинское материаловедение / С. П. Вихров и др. – Москва : Горячая линия – Телеком, 2006. – 383 с.

7. Севастьянов В. И. Биосовместимые материалы / В. И. Севастьянов, М. Т. Кирпичникова. – Москва : «МИА», 2011. – 326 с.

8. Пчелінцев В. О. Механічні властивості та конструкційна міцність матеріалів : навч. посіб. / В. О. Пчелінцев, А. І. Дегула. – Суми : СумДУ, 2012. – 247 с.

9. Гапонова О. П. Сталі та сплави з особливими властивостями : навч. посіб. / О. П. Гапонова, А. Ф. Будник. – Суми : СумДУ, 2014. – 240 с.

10. ГОСТ 5632-72. Сталі високолеговані і сплави корозійностійкі, жаростійкі і жароміцні. Марки. Зі змінами № 1–5. – Міністерство чорної металургії СРСР (Мінчормет), 1972.

11. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine / В. D. Ratner et al. – 2nd ed. – Elsevier Inc., 2004. –



879 p.

12. Бесов А. В. Металеві сплави для ортопедичної стоматології / А. В. Бесов // Фізика і хімія твердого тіла. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 647–653.

13. Build direction dependence of microstructure and high-temperature tensile property of CoCr-Mo alloy fabricated by electron beam melting / S. H. Sun et al. // Acta Mater. – 2014. – Vol. 64. – P. 154–168.

14. Comparison of microstructures and mechanical properties for solid and mesh cobalt-base alloy prototypes fabricated by electron beam melting / S. M. Gaytan et al. // Metall. Mater. Trans. A Phys. Metall. Mater. Sci. – 2010. – Vol. 41, No. 12. – P. 3216–3227.

15. Next generation orthopaedic implants by additive manufacturing using electron beam melting / L. E. Murr et al. // Int. J. Biomater. – 2012. – Vol. 2012. – P. 245727.

16. Arcam EBM AB, «Arcam ASTM F75 CoCr Brochure». – 2007. – 3 p.

17. Phase and grain size inhomogeneity and their influences on creep behavior of Co-Cr-Mo alloy additive manufactured by electron beam melting / S. H. Sun et al. // Acta Mater. – 2015. – Vol. 86. – P. 305–318.

18. The metallurgy and processing science of metal additive manufacturing / W. J. Sames et al. // Int. Mater. Rev. – 2016. – Vol. 6608, No. March. – P. 1–46.

19. Arcam EBM AB, “Arcam Brochure – the innovative leader in additive manufacturing solutions for the production of orthopedic implants and aerospace components”. – 2016. – 19 p.

20. Hiemenz J. Electron beam melting / J. Hiemenz // Adv. Mater. Process. – 2007. – Vol. 165, No. 3. – P. 45–46.

21. Будник А. Ф. Неметалеві матеріали в сучасному суспільстві : навч. посіб. / А. Ф. Будник,



В. Б. Юскаєв, О. А. Будник. – Суми : Сумський державний університет, 2008. – 222 с.

22. Говорун Т. П. Матеріалознавство та технологія матеріалів (у схемах і завданнях) : навч. посіб. / Т. П. Говорун, О. П. Гапонова, С. В. Марченко. – Суми : Сумський державний університет, 2020. – 163 с.

23. Мікульонок І. О. Технологічні основи перероблення полімерних матеріалів [Електронний ресурс] : навч. посіб. / І. О. Мікульонок ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – 2-ге вид., переробл. та допов. – Електронні текстові дані (1 файл: 7,21 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. – 292 с.

24. Волова Т. Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, П. В. Миронов. – Электрон. дан. (6 Мб). – Красноярск : ИПК СФУ, 2009. – 262 с.

25. Біоматеріали та біосумісність [Електронний ресурс] : навчальний посібник / уклад. О. Я. Беспалова ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. – Електронні текстові дані (1 файл: 2,39 Мбайт). – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. – 97 с.

26. Fabrication, ultra-structure characterization and in vitro studies of RF magnetron sputter deposited nano-hydroxyapatite thin films for biomedical applications / M. A. Surmeneva et al. // Applied Surface Science. – 2014. – Vol. 317. – P. 172–180.

27. Kramer E. Control of hydroxyapatite nanoparticle morphology using wet synthesis techniques: Reactant addition rate effects / E. Kramer, J. Podurgiel, M. Wei // J. Mater. Lett. – 2014. – Vol. 131. – P. 145–147.

28. Балинський М. В. Розробка біополімер-апатитних композитних матеріалів з іммобілізованими в їх структуру іонами металів : робота на здобуття кваліфікаційного



ступеня бакалавра : спец. 132 – матеріалознавство / М. В. Балинський. – Суми : СумДУ, 2020. – 59 с.

29. Determination of the bone mineral broadening / S. N. Danilchenko et al. // Cryst. Res. Technol. – 2002. – Vol. 37, No. 11. – P. 1234–1240.

30. Данильченко С. Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения / С. Н. Данильченко // Вісник СумДУ. Сер.: Фізика, математика, механіка. – 2007. – № 2. – С. 33–58.

31. Hughes J. M. The crystal structure of apatite, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F}, \text{OH}, \text{Cl})$ / J. M. Hughes, J. Rakovan // Reviews in mineralogy and geochemistry. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 1–12.

32. Crystal structure of calcium-deficient carbonated hydroxyapatite. Thermal decomposition / Т. I. Ivanova, O. V. Frank-Kamenetskaya, A. B. Kol'tsov, V. L. Ugolkov // Journal of Solid State Chemistry. – 2001. – Т. 160, № 2. – С. 340–349.

33. Carradò A. Interface and in bulk residual stress analysis in biomedical systems by non-destructive techniques / A. Carradò, H. Palkowski // Surface and Coatings Technology. – 2014. – Vol. 243. – P. 10–14.

34. Изменение поверхностных свойств и биосовместимости матриц из поликапролактона, модифицированных плазмой высокочастотного магнетронного разряда / Е. Н. Большасов и др. // Биомедицинская химия. – 2016 – Т. 62, № 1. – С. 56–63.

35. Reactive PlasmaAided RF Sputtering Deposition of Hydroxyapatite Bioimplant Coatings / J. Long, L. Sim, S. Xu, K. Ostrikov // Chem. Vap. Deposition. – 2007. – Vol. 13, № 6–7. – P. 299–306.

36. Multi-walled carbon nanotubes/graphene oxide hybrid and nanohydroxyapatite composite: A novel coating to prevent



dentin erosion / S. Nahorny et al. // Mater. Sci. Eng. – 2017. – Vol. 79. – P. 199–208.

37. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier / E. P. Aves et al. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2009. – Vol. 20. – № 2. – P. 543–547.

38. Xu H. H. K. Fast setting calcium phosphate-chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility / H. H. K. Xu, C. G. Simon // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 1337–1348.

39. Bone integration capability of a series of strontium-containing hydroxyapatite coatings formed by microarc oxidation / J. Yan et al. // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2013. – Vol. 101, № 9. – P. 2465–2480.

40. Pawar N. S. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications / N. S. Pawar, K. J. Edgar // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33. – P. 3279–3305.

41. Plasma surface modification of magnesium alloy for biomedical application / J. Yang et al. // Surface and Coatings Technology. – 2010. – Vol. 205. – P. S182–S187.

42. Geim A. K. Graphene: status and prospects / A. K. Geim // Science. – 2009. – Vol. 324. – P. 1530–1534.

43. The electronic properties of graphene / A. H. Castro Neto et al. // Rev. Mod. Phys. – 2009. – Vol. 81. – P. 109–162.

44. Inagaki M. Graphene derivatives: graphane, fluorographene, graphene oxide, graphyne and graphdiyne / M. Inagaki, F. Kang // J. Mater. Chem. – 2014. – A 2, No. 13. – P. 193–13206.

45. Improved synthesis of graphene oxide / D. C. Marcano et al. // ACS Nano. – 2010. – Vol. 4. – P. 4806–4814.

46. Banerjee A. N. Graphene and its derivatives as biomedical materials: future prospects and challenges / A. N. Banerjee // Interface Focus. – 2018. – Vol. 8. –



P. 20170056.

47. Savchenko A. Transforming Graphene / A. Savchenko // *Science*. – 2009. – Vol. 323. – P. 589–590.

48. Fluorographene: a twodimensional counterpart of Teflon / R. R. Nair et al. // *Small*. – 2010. – Vol. 6. – P. 2877–2884.

49. Bakandritsos A. Cyanographene and graphene acid: emerging derivatives enabling highyield and selective functionalization of graphene / A. Bakandritsos // *ACS Nano*. – 2017. – Vol. 11. – P. 2982–2991.

50. Agnoli S. Doping graphene with boron: a review of synthesis methods, physicochemical characterization, and emerging applications / S. Agnoli, M. Favaro // *J. Mater. Chem. A* – 2016. – Vol. 4. – P. 5002.

51. Protein detection using thermally reduced graphene oxide sheet decorated with gold nanoparticleantibody conjugates / S. Mao et al. // *Adv. Mater.* – 2010. – Vol. 22. – P. 3521–3526.

52. Gollavelli G. Multi-functional graphene as an in vitro and in vivo imaging probe / G. Gollavelli, Y. C. Ling // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2532–2545.

53. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel / M. Mannoor et al. // *Nat Commun*. – 2012. – Vol. 3. – P. 763.

54. A roadmap for graphene / K. S. Novoselov et al. // *Nature*. – 2012. – Vol. 490. – P. 193–200.

55. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy / K. Yang et al. // *Nano Lett.* – 2010. – Vol. 10. – P. 3318–3323.

56. Nanographene oxide-hyaluronic acid conjugate for photothermal ablation therapy of skin cancer / H. S. Jung et al. // *ACS Nano*. – 2014. – Vol. 8. – P. 260–268.

57. Using graphene oxide high near-infrared absorbance for photothermal treatment of Alzheimer's disease / M. Li et al. // *Adv Mater*. – 2012. – Vol. 24, No. 13. – P. 1722–1728.



58. Three-dimensional printing of high-content graphene scaffolds for electronic and biomedical applications / E. A. Jakus et al. // ACS Nano. – 2015. – Vol. 9. – P. 4636–4648.

59. Antibacterial activity of large-area monolayer graphene film manipulated by charge transfer / J. Li et al. // Sci. Rep. – 2014. – Vol. 4. – P. 4359.

60. Antimicrobial graphene polymer (PVK-GO) nanocomposite films / C. M. Santos et al. // Chem. Commun. – 2011. – Vol. 47. – P. 8892–8894.



With the support of the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Erasmus+
Jean Monnet Modules

Навчальне видання

**Берладір Христина Володимирівна,
Говорун Тетяна Павлівна
Олешко Олександр Миколайович**

БІОМЕДИЧНІ МАТЕРІАЛИ: ВІД ІСТОРІЇ ДО СЬОГОДЕННЯ

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки: Х. В. Берладір
Редактор Н. З. Ключко
Комп'ютерне верстання Х. В. Берладір

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 13,02. Обл.-вид. арк. 12,28. Тираж 300 пр. Зам. № .

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.